Untersuchungen über das Sekretionsverhalten der histologisch normalen Magenschleimhaut unter Berücksichtigung verschiedener Stimulierungsverfahren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1964

vorgelegt von
Reinhard Baethke
aus Göttingen

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c., Dr. med. h. c.
Hans Freiherr v. K r e ß

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS SEKRETIONSVERHALTEN DER HISTOLOGISCH NORMALEN MAGENSCHLEIMHAUT UNTER BERÜCKSICHTIGUNG VERSCHIEDENER STIMULIERUNGSVERFAHREN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Reinhard Baethke
aus Göttingen

Dekan: Professor Dr. med. Hugo Gasteiger

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Krentz

Korreferent: Professor Dr. med. Karl Julius Ullrich

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 11. August 1964

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung und Fragestellung	Seite	1
Methodik	"	5
Auswahl der Patienten	"	5
Saugbioptische Entnahme von Korpusschleimhaut des Magens	"	7
Sekretionsprüfungen der Magenschleimhaut	"	9
Statistische Auswertung	"	13
Genauigkeit und Kritik der Methoden	"	15
Eigene Ergebnisse	"	25
Diagramme und Tabellen	"	33
Diskussion	"	47
Zusammenfassung	"	53
Literatur	"	55
Anhang (Einzelbefunde)	"	73
Lebenslauf		

EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Bereits kurz nach Entdeckung der sekretionsfördernden Wirkung von Histamin im Tierexperiment (82, 129, 137) wurden auch erste Untersuchungen über die Säure- und Fermentsekretion des menschlichen Magens nach Histamingabe bekannt (19, 96). Die Vorteile gegenüber älteren Stimulierungsmethoden, vor allem die Stärke der Reizantwort und die Gewinnung eines relativ reinen, unverdünnten Magensaftes, waren so offensichtlich, daß der Histamintest schon innerhalb weniger Jahre als Routinemethode Eingang in die Klinik fand. Er wurde in Kombination mit den damals üblichen Probemahlzeiten vor allem zur differentialdiagnostischen Abklärung von Anaziditätsverhältnissen herangezogen (15, 37, 78) und zwar als Prüfung auf eine "restliche Funktionsfähigkeit der geschädigten Magenschleimhaut".

Die Einführung der kontinuierlichen Aspiration des Magensaftes (71, 94, 96) ermöglichte in der Folge erstmals eine quantitative Bestimmung der Säure- und Fermentausscheidung, auch die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse konnte durch eine Erhöhung der Histamindosierung (23, 24, 80) wesentlich verbessert werden. Diese Entwicklung hat in Deutschland nur wenig Beachtung gefunden, weil sich das Interesse vorwiegend der morphologischen Forschungsrichtung zuwandte. Darunter litt leider auch das Verständnis für die Leistungsfähigkeit und Bewertung funktioneller Magenuntersuchungen.

Die Histamindosierung wurde ursprünglich rein empirisch festgelegt in der Überzeugung, daß selbst kleinere Histaminmengen mit Sicherheit genügen "pour exprimer complètement l'éponge glandulaire", sofern sie ausreichen, regelmäßig eine sichtbare Dilatation der Hautgefäße zu bewirken. Im allgemeinen blieb daher eine Dosissteigerung besonderen Fragestellungen vorbehalten, zumal man zur Beherrschung stärkerer Nebenwirkungen vor Entwicklung der Antihistaminika nur Adrenalin zur Verfügung hatte (132). KATSCH UND KALK empfahlen 1926 eine Standarddosis von 0,5 mg Histamindichlorid [x]). Obwohl wenig später bereits auf die mangelnde Reproduzierbarkeit des Testes in Fällen von sogenannten histaminrefraktärer

---

x) 1 mg Histamindichlorid = 0,60 mg Histaminbase
1 mg Histamindiphosphat = 0,36 mg Histaminbase

Anazidität hingewiesen worden war (122), wird diese Dosierung von einzelnen Autoren auch heute noch für ausreichend gehalten (92).

In den angelsächsischen und skandinavischen Ländern setzte sich dagegen frühzeitig die etwas exaktere Dosierung von 0,1 mg Histamin pro 10 kg Körpergewicht durch, wobei allerdings wechselnd Histamindichlorid (13, 127, 128) oder Histamindiphosphat (69, 71, 145) Verwendung fanden. Der zur Vereinheitlichung vollzogene Übergang auf 0,1 mg Histamin b a s e pro 10 kg Körpergewicht als Bezugsstandard (41, 95, 136) bedeutete gleichzeitig eine beträchtliche Dosiserhöhung. Trotzdem zeigte sich, daß die Grenze der Histaminwirksamkeit auch damit noch nicht erreicht ist.

KAY (80) hat daher 1953 einen "verstärkten Histamintest" mit 0,4 mg Histamindiphosphat (0,144 mg Histaminbase) pro 10 kg Körpergewicht vorgeschlagen. Die risikofreie Verwendung derart großer Histaminmengen war durch die inzwischen fortgeschrittene Entwicklung von Histaminantagonisten möglich geworden, welche die Magensekretion glücklicherweise fast unbeeinflußt lassen (4, 21, 113, 134). Obwohl die Sekretionskapazität des Magens auch durch maximale Histaminstimulierung im allgemeinen noch nicht erschöpft wird (40, 100, 155), zeichnet sich dieser Test durch seine gute Reproduzierbarkeit aus (8, 105, 106, 117). Er gilt daher, abgesehen von der kontinuierlichen Histamininfusion, als die augenblicklich beste Routinemethode zur Untersuchung der Säurebildungsfähigkeit des Magens und hat - außerhalb Deutschlands - nahezu weltweite Verbreitung gefunden.

Einer Anregung von MERTEN (108) folgend, wurde an unserer Klinik die oben genannte Dosierung von 0,1 mg Histaminbase pro 10 kg Körpergewicht übernommen; daneben findet weiterhin die frühere Standarddosis 0,30 mg Histaminbase (= 0,5 ml Imido, Hoffmann-La Roche) Verwendung, vor allem bei kreislauflabilen Patienten und bei Allergikern. Zur Beurteilung des Reizerfolges mußten in Ermangelung eigener Untersuchungen an magengesunden Kontrollpersonen vergleichbare Angaben aus der Literatur herangezogen werden. Dabei ergab sich die überraschende Feststellung, daß für beide Dosierungen nahezu identische Werte angegeben sind (92, 95). Es erhebt sich demnach die Frage, ob die genannte Erhöhung der Histamindosis nur eine überflüssige Präzisierung darstellt bzw. ob wesentliche diagnostische Vorteile erst bei maximaler Histaminstimulierung zu erwarten sind.

Es ist Ziel dieser Arbeit, als Grundlage derartiger Untersuchungen Vergleichswerte für beide Histamindosierungen an magengesunden männlichen Patienten zu erheben. Gleichzeitig ergibt sich Gelegenheit, die bisherigen Angaben über die Ergebnisse des noch immer verbreiteten Koffeinprobetrunks an Normalfällen zu überprüfen. Dabei soll neben subjektiver Beschwerdefreiheit das Vorliegen normaler Magenschleimhautverhältnisse gefordert werden, um die Einheitlichkeit der Patientenauswahl möglichst zu gewährleisten.

METHODIK

A) AUSWAHL DER PATIENTEN

Die vorliegende Arbeit beruht auf Untersuchungen an insgesamt 100 magengesunden männlichen Patienten einer gemischten internen Abteilung vorwiegend gastroenterologischer Ausrichtung. Die klinischen Diagnosen lassen sich aus einer tabellarischen Übersicht der Einzelbefunde im Anhang entnehmen; über die Altersverteilung orientiert eine Aufstellung am Ende dieses Abschnittes.

Die Saugbiopsien und Sekretionsanalysen wurden im Abstand von nur wenigen Tagen unmittelbar vor Beendigung des stationären Aufenthaltes durchgeführt. Voraussetzungen für die Einbeziehung eines Patienten in die Untersuchungsreihe waren:

1. eine völlig negative Magenanamnese, auch nach gezielter Befragung;

2. der Befund einer "normalen" oder zumindest "noch normalen" Magenschleimhaut in allen saugbioptisch gewonnenen Gewebsproben;

3. ein technisch einwandfreier Verlauf der Sekretionsprüfungen (weder Gallebeimischung noch grobe Volumenschwankungen).

Von vornherein ausgenommen wurden solche Patienten, bei denen eine stärkere Beeinflußung der Magenfunktion durch die Grundkrankheit möglich erschien (Leberzirrhose, Cholezystitis, chronische Infektionen, Diabetes usw.). Überwiegend vegetativ gefärbte Beschwerden - sofern sie sich nicht auf den Magen bezogen - waren dagegen kein Anlaß zum Ausschluß.

Bei allen Patienten sind die Volumen- und Säureverhältnisse unter basalen Bedingungen und im anschließenden Histamintest untersucht worden. Zur Stimulierung wurden in aufeinanderfolgenden Zeitabschnitten unterschiedliche Histamindosierungen gewählt (Patientengruppen A und B).

Die Bestimmung der jeweiligen Fermentaktivitäten war aufgrund labortechnischer Gegebenheiten nicht regelmäßig möglich; ihre Häufigkeit ist in der folgenden Übersicht in Klammern vermerkt. - Da sich die Mehrzahl der Patienten zu einer weiteren Ausheberung nach Koffeinprobetrunk bereit fand, ergibt sich folgende Aufgliederung der Befunde:

PATIENTENGRUPPE A

(Stimulierung im Histamintest
mit 0,1 mg Histaminbase
pro 10 kg Körpergewicht)

Alter	Art und Zahl der Untersuchungen	
in Jahren	Basalsekretion u. Histamintest	Koffein-probetrunk
- 30	14 (8)	11
30 - 40	12 (11)	10
40 - 50	10 (7)	8
50 - 60	9 (8)	8
60 +	5 (3)	5
Zus.	50 (37)	42

PATIENTENGRUPPE B

(Stimulierung im Histamintest
mit 0,30 mg Histaminbase
als Standarddosis)

Alter	Art und Zahl der Untersuchungen	
in Jahren	Basalsekretion u. Histamintest	Koffein-probetrunk
- 30	12 (8)	11
30 - 40	8 (6)	7
40 - 50	9 (7)	9
50 - 60	14 (8)	14
60 +	7 (6)	5
Zus.	50 (35)	46

B) SAUGBIOPTISCHE ENTNAHME VON KORPUSSCHLEIMHAUT DES MAGENS

Prinzip der Methode:

In die seitliche Öffnung des hohlzylindrischen Schneidkopfes einer Aspirationsbiopsiesonde wird durch dosierten Unterdruck ein Schleimhautstückchen von 2,0 - 2,8 mm Durchmesser eingesogen und mit einem im Inneren verlaufenden Ringmesser abgetrennt.

Gerät:

Saugbiopsieeinrichtung nach HENNING UND HEINKEL (54). Bei diesem System wird der von einer Elektropumpe erzeugte Sog durch den Zustrom von Nebenluft konstant erhalten. Der Unterdruck läßt sich abstufen und kann an einem Hg-Manometer abgelesen werden; bei Eintreten des gewünschten Druckniveaus wird außerdem ein akustisches Signal ausgelöst.

Technik der Gewebsentnahme:

Die Einführung der mäßig flexiblen Sonde erfolgte regelmäßig morgens nach mindestens 12-stündiger Nahrungskarenz ohne vorausgehende Anästhesierung des Zungengrundes. Da eine gezielte Entnahme nicht beabsichtigt war, wurde auf Röntgenkontrollen verzichtet (blinde Aspirationsbiopsie). Als Kriterium für die richtige Sondenlage galt das Auftreten eines federnden Widerstandes in etwa 50 - 58 cm Tiefe nach der meist deutlich fühlbaren Überwindung des Kardiaverschlusses.

Es wurden in Linksseitenlage jeweils 2 - 3 Schleimhautpartikel - möglichst von der Vorder- und Hinterwand des Corpus ventriculi - entnommen. Um Doppelbiopsien von gleichen oder benachbarten Stellen zu vermeiden, wurde die Sonde nicht nur um ihre Längsachse gedreht, sondern nach Abnahme des zur Saugeinrichtung führenden Schlauches zusätzlich bis über die Kardia zurückgezogen und dann erneut eingeführt.

Zur Prophylaxe etwaiger Blutungen aus den arrodierten Gefäßen erhielten die Patienten eine Topostasin-Lösung per os (86).

Auswertung der Gewebsproben:

Nach sofortiger Fixierung in 70-prozentigem Äthylalkohol erfolgte die histologische Aufarbeitung des gewonnenen Materials in üblicher Weise (Überführung in die ansteigende Alkoholreihe, Paraffineinbettung, Stufenschnitte in höchstens 1mm Abstand, HE-Färbung).

Zur Auswertung gelangten nur solche Schnitte, die senkrecht zur Schleimhautoberfläche gelegt waren und bis zur Muscularis mucosae reichten. Ausschlaggebend war die Gesamtbeurteilung des histologischen Bildes, da Abweichungen einzelner Kriterien noch in den Bereich der physiologischen Schwankungsbreite gehören können.

Für die Einordnung als "normale Korpusschleimhaut" (56, 120, 163) wurden gefordert:

- Regelmäßiges, einschichtig hochprismatisches Oberflächenepithel mit basalständigen Kernen ohne erosive Veränderungen oder Degenerationserscheinungen an den Leistenspitzen und in den Foveolae; letztere verhältnismäßig kurz (nur etwa 1/4 der Schleimhautdicke erreichend).

- Schmales subepitheliales Stratum proprium ohne auffällige Vermehrung der darin physiologisch vorhandenen freien Zellen. Selten kleinere Rhexisblutungen oder leichte Ödematisierung, bedingt durch die Art der Gewebsentnahme.

- Im Drüsenhalsgebiet gute Abgrenzbarkeit der Schleim-, Haupt- und Belegzellen; kein Anhalt für Nekrobiose, stärkere Zellabschilferung oder zelluläre Regeneration.

- Lumina der Magendrüsen gleich weit und leer. Gestreckter Verlauf der dichtgelagerten und nur wenig verzweigten Drüsenschläuche, Belegzellen zahlreich vorhanden.

- Abgrenzung in der Tiefe durch die schmale Schicht der Muscularis mucosae, welche keine Auffaserung, Zellinfiltration oder Fibrose erkennen läßt.

Eine "noch normale Korpusschleimhaut" (45, 57) wurde angenommen bei

- nur geringfügigen Deckepithelalterationen und Vertiefungen der Foveolae

- oder einem etwas verbreiterten subepithelialen Stratum proprium mit leichten herdförmigen Rundzellinfiltraten ohne nennenswerte Veränderungen des Oberflächenepithels.

C) SEKRETIONSPRÜFUNGEN DER MAGENSCHLEIMHAUT

Alle Untersuchungen wurden nach etwa 8-stündiger Nachtruhe und mindestens 12-stündiger Nahrungskarenz der Patienten vorgenommen; Beginn der Ausheberung gegen 7 Uhr morgens.

1. Kontinuierliche Aspiration der Basal- und Histaminsekretion.

a) Entnahme und Sammlung des Magensaftes:

Die Einführung der dünnen Verweilsonde auf etwa 50 - 60 cm Tiefe erfolgte im Sitzen ohne Röntgenkontrolle. Anschließend wurden die Patienten aufgefordert, eine leichte Linksseitenlage einzuhalten und jegliches Speichelschlucken zu vermeiden.

Mit einer 20ml-Glasspritze wurde zunächst das gesamte Nüchternsekret entfernt (Ausgangswert AW) und weiter unter kontinuierlichem Absaugen während einer Stunde die sich spontan bildende Basalsekretion in 15 min.-Portionen gesammelt (Fraktionen B_{1-4}).

Die Patienten erhielten danach 100 mg Avil (p-aminosalizylsaures Salz des 1-Phenyl-1-pyridyl-(2')-3-dimethylaminopropans, Farbwerke Hoechst) durch intramuskuläre Injektion. Das in der folgenden Viertelstunde bis zur Histaminstimulierung gewonnene Magensekret wurde als Zwischenwert (ZW)

bezeichnet und bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Histamindihydrochlorid (Imido, Hoffmann-La Roche) wurde bei locker angelegter Blutdruckmanschette subkutan in den Unterarm injiziert. Die Dosierung entsprach in der Patientengruppe A 0,1 mg Histaminbase pro 10 kg Körpergewicht, in der Patientengruppe B einer Standarddosis von 0,30 mg Histaminbase. Durch Fortsetzung der kontinuierlichen Ausheberung über zwei Stunden wurden anschließend acht weitere 15 min.-Portionen erfaßt (Fraktionen H_{1-8}). Die Gesamtdauer der Untersuchung betrug 3 1/4 Stunden.

b) Abtrennung von Magensaftproben für die Fermentbestimmung:

Das Volumen der Einzelfraktionen wurde mit einem Meßzylinder bestimmt, je ein Zehntel davon abpipettiert und als Mischsekret in drei Portionen (B_{1-4}, H_{1-4}, H_{5-8}) für die Fermentbestimmung zurückbehalten. Beim Fehlen freier Salzsäure im Mischsekret (elektrometrische Bestimmung) wurden zur Verhinderung einer Alkalidenaturierung der Fermente vorher 1-3 Tropfen einer 1 n HCl-Lösung zugesetzt.

2. Fraktionierte Aspiration nach Koffeinprobetrunk.

Entsprechend der geläufigen Technik und im Unterschied zum Histamintest erfolgte die Gewinnung des Magensaftes nicht kontinuierlich, sondern in Abständen von jeweils zehn Minuten.

Nach Entfernung des Nüchternsekretes wurde zunächst die Leersekretion durch vollständiges Absaugen in drei Fraktionen (L_{1-3}) gesammelt.

Als Sekretionsreiz fand eine Lösung von 0,2 g Coffeinum purum in 300 ml Aq. dest. Verwendung, welche durch zwei Tropfen einer 2-prozentigen Methylenblaulösung angefärbt und auf Körpertemperatur vorgewärmt worden war.

In den folgenden zwei Stunden wurden weitere zwölf 10 min.-Portionen (F_{1-12}) gesammelt und zwar bis zur vollständigen Entfärbung des Magensaftes jeweils 10 ml, danach bis zum Abschluß des Testes alles erreichbare Magensekret.

3. Aziditätsbestimmung durch Titration.

Verwendet wurden 5 ml von jeder Einzelfraktion. Die Titration erfolgte in üblicher Weise mit 1/10 n NaOH gegen p-Dimethylamino-azobenzol (freie HCl) und Phenolphthalein (Gesamtazidität). Die Ergebnisse sind in mval/l angegeben. Regelmäßig wurden Kontrollmessungen mit dem pH-Meter Metrohm, Typ E 150 A (Glaselektrode EA 402) vorgenommen.

Entgegen der geläufigen Methode nach KATSCH UND KALK (79) wurde beim Fehlen freier Salzsäure zuerst mit NaOH die Gesamtazidität bestimmt und erst dann zur Erfassung des Säuredefizits mit HCl zurücktitriert. Beim umgekehrten Vorgehen können evtl. vorhandene Bikarbonate irreversibel ausgetrieben werden und sich infolgedessen der Bestimmung entziehen (89).

4. Bestimmung der Proteinasen im Magensaft.

Die Bestimmung von Pepsin und Kathepsin erfolgte nach der Methode von ANSON UND MIRSKY (2, 3) in der Modifikation von MERTEN UND RATZER (110).

Prinzip der Bestimmung:

Eine 2-prozentige Hämoglobinlösung von pH 1,8 bzw. 3,5 wird bei 37,5° C der enzymatischen Spaltung durch die Proteinasen des Magensaftes ausgesetzt. Nach Ausfällen des innerhalb von 10 Minuten nicht abgebauten Substrates und Versetzung des Filtrates mit Phenolreagenz wird die Extinktionszunahme bei 750 mμ gegenüber einem Blindansatz gemessen.

Reagentien:

a) Substrat-Puffer-Lösung.

Kristallines Rinderhämoglobin (Behring-Werke, Marburg) wurde mit destillierten Wasser verdünnt und mit 1 n HCl unter elektrometrischer Kontrolle auf den gewünschten pH-Wert eingestellt; dieser betrug für Pepsin 1,8 und für Kathepsin 3,5.

Die jetzt 2-prozentige Substrat-Puffer-Lösung wurde zur Erreichung eines annähernd gleich großen Gehaltes an denaturierten Hämoglobin erst nach zweistündigem Altern filtriert (Schleicher und Schüll, Nr. 1017 1/2) und über höchstens vier Tage bei 5° C aufbewahrt.

b) Fermentlösung.

Um einen Substratüberschuß zu sichern und eine Verschiebung der H^+-Konzentration im Bestimmungsansatz möglichst zu vermeiden, wurden die Magensaftproben entsprechend ihrer Azidität mit 0,01 n HCl und/oder Aq. dest. verdünnt unter der Maßgabe, daß die resultierende H^+-Konzentration annähernd dem pH-Optimum der jeweiligen Fermentaktivität entsprach.

Diese Verdünnungen wurden wegen der Instabilität von Fermenten in sehr verdünnter Lösung erst unmittelbar vor ihrer Verwendung angesetzt und zwar bei

pH unter 1,2	1 : 200
pH 1,2 - 1,8	1 : 100
pH 1,8 - 5,0	1 : 50
pH 5,0 - 6,5	1 : 10
pH über 6,5	1 : 1

Ausführung der Bestimmung:

Zu je 2,5 ml (Doppelbestimmungen) der im Thermostaten auf 37,5° C vorgewärmten Substrat-Puffer-Lösung wurden 0,5 ml der rasch erwärmten Magensaftverdünnung gegeben und das Ganze nach genau 10 Minuten mit 5 ml 0,3 n Trichloressigsäure versetzt, um den Verdauungsvorgang abzustoppen und überschüssiges Hämoglobin auszufällen. Da die Proteinasen auch in Gegenwart von Trichloressigsäure Eiweiß in geringem Ausmaß spalten können, wurden die Ansätze mindestens 15 Minuten in Eiswasser aufbewahrt und erst dann durch ein eiweißdichtes Filter (Schleicher und Schüll, Nr. 598) gegeben, wobei die ersten Milliliter des Filtrates nicht zur Kolorimetrie verwendet wurden.

Zur Gewinnung des Blindwertes wurde die Magensaftverdünnung erst nach der Trichloressigsäurefällung zugegeben, sonst aber analog der Hauptbe-

stimmung verfahren.

Auswertung und Definition der Hämoglobineinheit:

2,5 ml des erhaltenen Filtrates wurden mit 5 ml 0,5 n NaOH und anschliessend mit 1,5 ml des 1 : 2 verdünnten Phenolreagenzes nach FOLIN UND CIOCALTEU (32) versetzt. Die von der Fermentaktivität abhängige Extinktionszunahme wurde 10 Minuten nach Zusatz des Phenolreagenzes am Elko II-Gerät (Zeiss) mit Filter S 72 abgelesen.

Es werden damit die bei der Hämoglobinspaltung freiwerdenden Phenolgruppen erfaßt. Die Auswertung erfolgte anhand einer Eichkurve, gewonnen aus Tyrosinlösungen verschiedener Konzentrationen. Hierbei wurden folgende Ansätze verwendet:

1/1000 m Tyrosinlsg.	0	1	2	3	4	5	6
Aqua dest.	6	5	4	3	2	1	0
0,3 n CCl_3COOH	10	10	10	10	10	10	10
0,5 n NaOH			je 10 ml				
Phenolreagenz 1 : 2			je 3 ml				

Damit liegen gleiche Verdünnungen wie im Verdauungswert und im Substrat-Ferment-Leerwert vor. Die Auftragung der Extinktionswerte erfolgte gegen Mikroäquivalente Tyrosin pro Ansatz.

Die Ergebnisse der Fermentbestimmungen sind in Hämoglobineinheiten (HbE) angegeben. Diese entsprechen derjenigen Enzymmenge, welche unter den oben genannten Bedingungen Hämoglobin mit einer Anfangsgeschwindigkeit abbaut, daß die pro Minute Einwirkungszeit freigesetzten Phenolgruppen mit dem Folin-Reagenz die gleiche Farbintensität ergeben wie 1 mval Tyrosin pro Eichansatz (110).

D) STATISTISCHE AUSWERTUNG

Als Ausgangsmaterial dienten die Werte der Volumensekretion und der Säure- bzw. Fermentkonzentrationen. Aus ihnen wurde die jeweilige

Gesamtausscheidung innerhalb bestimmter Zeitabschnitte errechnet. Dabei läßt sich die Gesamtfr. HCl außer in Milliäquivalenten pro Zeit auch als Volumen der sauren Primärsekretion ausdrücken. Hierfür gilt nach LAMBLING UND MITARBEITER (91) die Formel:

$$V_{sPS} = V\,(5,464\ H + 0,219)$$

wobei V dem Gesamtvolumen einer Probe (ml) und H ihrer Säurekonzentration (mval/ml) entsprechen.

Die Prüfung auf Symmetrie der Verteilungen erfolgte mit Hilfe des sogenannten Vorzeichentestes. Als Streuungsmaß der Einzelbefunde wurde der Erwartungswert ihrer mittleren quadratischen Abweichung vom Durchschnitt der hypothetischen Gesamtheit bestimmt.

Eine Streichung von Extremwerten ist nicht vorgenommen worden. Die Übereinstimmung der Fallzahlen in den Patientengruppen A und B erklärt sich daraus, daß die Untersuchungsreihen jeweils nach 50 einwandfrei verlaufenen Sekretionstesten abgeschlossen wurden. Dies ermöglicht vereinfachte Signifikanzberechnungen auch für kleinere Kollektive. Innerhalb der genannten Gruppen wurde ein aus der Summe der Paardifferenzen errechneter Mittelwert gegen Null getestet.

Den Signifikanzschranken der Student-Verteilung liegt durchgehend eine Wahrscheinlichkeit von P = 0,05 zugrunde (P = Integral von Unendlich bis t). Entsprechend bezieht sich die Errechnung von Toleranzbereichen auf einen Prozentsatz von durchschnittlich 95% der Bevölkerung (Angaben konventionsgemäß ohne Vertrauenswahrscheinlichkeit). - Als Tabellenwerk wurden die "Documenta Geigy" (27) verwendet.

GENAUIGKEIT UND KRITIK DER METHODEN

A) AUSWAHL DER PATIENTEN

Die Forderung einer bioptisch-morphologischen Kontrolle bei Untersuchungen an "Magengesunden" (47) bringt zwangsläufig eine stärkere Beschränkung des zur Auswertung verfügbaren Materials mit sich. Sie beruht auf der Feststellung, daß selbst bei Fehlen jeglicher Magenbeschwerden oder verdauungsbedingter Allgemeinstörungen in einem erheblichen Prozentsatz der Patienten gastritische Veränderungen angetroffen werden (49, 87, 104, 163). Die Häufigkeit dieses Befundes nimmt im Alter zu (55, 159), vorübergehend wurde die Schleimhautatrophie daher sogar als physiologischer Altersprozeß aufgefaßt (67).

Da die Zuverlässigkeit einer Schätzung bei kleineren Stichproben in besonderem Maße von ihrem repräsentativen Charakter abhängig ist, stellt sich die Frage, ob eine hinreichende Übereinstimmung zwischen der Patientenauswahl und der Gesamtbevölkerung besteht. Sie kann nur aufgrund des Vergleichs mit ähnlichen Untersuchungen anderer Autoren bejaht werden. Eine gewisse Zurückhaltung ergibt sich aber schon daraus, daß die Befunde nicht an gesunden, freiwilligen Versuchspersonen erhoben werden konnten.

B) VERLÄSSLICHKEIT DER SCHLEIMHAUTDIAGNOSE

Es kann hier auf die Erfahrungen von HENNING UND MITARBEITER (57) verwiesen werden. Bei einer Beschränkung auf die Diagnosen "normale" und "noch normale" Schleimhaut stimmten mehrere von denselben Patienten gewonnene Gewebsproben in 82% ihrer Fälle überein. Diskrepante Befunde erstreckten sich im Gesamtmaterial fast ausschließlich über nur eine Diagnosestufe, in dem hier interessierenden Zusammenhang also praktisch allein auf eine Oberflächengastritis ohne Atrophie (das gleichzeitige Vorkommen von atrophischen Veränderungen mit einer normalen oder noch normalen Schleimhaut wurde mit nur 2,3% angegeben). Das Vorliegen fleckförmiger, gastritischer Veränderungen kann demnach bei

einer Entnahme von nur 2-3 Schleimhautpartikeln nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden; jedoch bringen nach Auffassung der gleichen Autoren selbst Vielfachexzisionen keinen wesentlichen diagnostischen Gewinn, der das erhöhte Risiko eines solchen Vorgehens rechtfertigen könnte.

C) SEKRETIONSPRÜFUNGEN

1. Aspirationsmethodik

Es ist verschiedentlich betont worden, daß eine Durchleuchtungskontrolle zur Sicherung der korrekten Sondenlage unerläßlich sei (8, 133). Leider ist diese Forderung im klinischen Routinebetrieb, vor allem bei räumlicher Trennung von Röntgenabteilung und Bettenstation, nicht regelmäßig zu erfüllen. Aber auch bei anfänglich idealer Position der Sondenspitze im unteren Magenpol wird gelegentlich eine Lagekorrektur durch leichtes Hin- und Herbewegen des Schlauches notwendig, wenn die Sekretion infolge geringer Verschiebungen plötzlich zu versiegen scheint.

Eine Kontamination des Magensaftes durch Duodenalinhalt ist bei der üblichen Technik ebenfalls nicht mit Sicherheit zu vermeiden. Sie ist am leichtesten durch eine Gelbfärbung einzelner Proben zu erkennen. Darüber hinaus soll die inverse Relation zwischen den Konzentrationen von Salzsäure und neutralen Chloriden bei Regurgitation nicht mehr linear verlaufen (31); aber auch eine solche Feststellung ermöglicht keine quantitative Abschätzung der durch den Rückfluß bedingten Neutralisation. Diese Schwierigkeiten sind sogar durch Verwendung einer Doppellumensonde mit gleichzeitiger Duodenalabsaugung nicht immer zu umgehen (157), so daß die Verläßlichkeit beider Methoden nicht signifikant voneinander abweichen soll (72). Vermeiden läßt sich dagegen eine Verfälschung der Ergebnisse durch verschluckten Speichel (13, 71). Die deutliche Verstärkung des Speichelflusses während des Histamintestes beruht offenbar vorwiegend auf mechanischen Faktoren und auf einer Änderung der vegetativen Tonuslage (34, 42, 161).

Die von uns geübte kontinuierliche Handabsaugung ist nach den Befunden von JOHNSTON UND McCRAW (74) allen übrigen Methoden überlegen; in ihren Versuchen lag die Ausbeute an Magensaft ständig über 90%.

Dagegen ergaben sich bei 10-minütiger Intervallaspiration Schwankungen zwischen 29 - 98 % (im Durchschnitt 58 %). Dieses in Deutschland selbst für den Histamintest noch immer empfohlene Verfahren (52) ist also gleichbedeutend mit dem Verzicht auf eine auch nur annähernd quantitative Abschätzung der sekretorischen Leistung. Da eine Abhängigkeit von der Magenmotilität zu beobachten ist, muß die Intervallabsaugung zur Kontrolle einer sekretionshemmenden Therapie als besonders ungeeignet angesehen werden; die Gewinnung größerer Volumina kann hier leicht eine mangelnde Wirksamkeit vortäuschen.

2. Aziditätsbestimmung.

Gegenüber der Unsicherheit bei der Magensaftgewinnung dürfte die Fehlerbreite der Säuretitration nicht ins Gewicht fallen. Für die herkömmliche Aziditätsbestimmung ohne elektrometrische Kontrolle und ohne den Vergleich mit einem Farbstandard trifft dies allerdings nicht zu (9).

Beim Koffeinprobetrunk ist mit einer vorübergehenden Herabsetzung der Säurewerte aufgrund der Verdünnung des Magensaftes durch das Einfüllen einer wässrigen Reizlösung zu rechnen. Eine Korrektur der Ergebnisse anhand des jeweiligen Verdünnungsgrades erfolgt wegen des damit verbundenen Arbeits- und Rechenaufwandes üblicherweise nicht, außerdem ist Methylenblau für diesen Zweck weniger geeignet als ander e Indikatoren (16, 125).

Die Unterscheidung zwischen freier Salzsäure und Gesamtazidität (112, 130) ist von HOLLANDER bereits 1935 kritisiert worden (61). Diese Terminologie ist unzutreffend, da freie H^+-Ionen bis in den pH-Bereich des Magenschleims hinein vorhanden sind (7, 14, 25). Letzterer schwankt außerhalb des Magens - z.T. abhängig von der Art der Stimulierung - zwischen pH 7, 0 und 9, 2 (66); er kehrt jedoch nach Inkubation mit einem Gasgemisch von 40 mm pCO_2, also unter angenähert physiologischer Bedingungen, unweigerlich auf einen pH-Wert um 7, 2 zurück. Dieser kann sogar bei Perniziosa-Patienten noch unterschritten werden (143).

Da demnach bei einer Titration gegen Phenolphthalein (pH 8, 5) auch Kohlensäure und evtl. weitere organische Säuren erfaßt werden, ist im folgenden allein die Bestimmung der sogenannten freien Salzsäure (pH 3, 5) zugrunde gelegt worden. Die "gebundene Säure" oder "Differentialazidität" kann zwar für die Erkennung von Duodenalrückfluß oder exsudativen

Prozessen Bedeutung haben, sollte dann aber durch Titration bis pH 7,0 bestimmt werden (14), was bei unseren Untersuchungen noch nicht berücksichtigt wurde.

3. Fermentbestimmung

Die Methode nach ANSON und MIRSKY wird bis heute allgemein bevorzugt, da sie auch unter den Bedingungen des klinischen Laboratoriums eine befriedigende Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ermöglicht. Durch die Benutzung von Hämoglobintrockenpulver entfällt die recht umständliche Herstellung der Hämoglobinlösung nach den Angaben von ANSON (2). Beide Substrate werden durch Kathepsin in der gleichen Größenordnung gespalten, bei der Pepsinbestimmung erhält man dagegen mit Naßhämoglobin als Substrat um etwa 25 % höhere Werte als in unseren Befunden (110). Die Fehlerbreite der Bestimmungen wurde bei uns mit 2,6 - 3,0 % errechnet (85).

Die beiden Wirkungsoptima der proteolytischen Fermente wurden empirisch entsprechend dem Verlauf der pH-Aktivitätskurve von Humanmagensaft festgelegt. Diese ist abhängig von dem als Substrat verwendeten Eiweiß und dessen Denaturierungsgrad, welcher wiederum mit der Ionenstärke des Reaktionsansatzes in Beziehung steht (40,41). Darüber hinaus ist möglicherweise auch die Nachweismethode der Eiweißspaltprodukte von Bedeutung, da zumeist nur die Zunahme einzelner, leicht nachweisbarer Aminosäuren erfaßt wird, welche nicht unbedingt dem Anstieg der Gesamtpeptide parallel gehen muß.

Obwohl Pepsin und Kathepsin (Gastricsin) in kristallisierter Form vorliegen (118, 148), bestehen auf dem Gebiet der Magenproteinasen noch zahlreiche Widersprüche. Nach der Hypothese von TAYLOR (49,50) weisen beide Fermente je zwei pH-Optima auf; sie unterscheiden sich durch ihren Bildungsort und ihren Phosphatgehalt. TANG und TANG (147) erhielten dagegen aus demselben gereinigten (nicht kristallisierten) Zymogen je nach Aktivierungsbedingungen unterschiedliche Pepsin- und Gastricsinaktivitäten. Solange genauere Trennungsmethoden fehlen, erscheint es verfrüht, die Kathepsinbestimmung in einem tieferen pH-Bereich vorzunehmen, wie es vereinzelt bereits vorgeschlagen wurde (18), dies im besonderen, da eine geringe proteolytische Restwirksamkeit von Pepsin bei der Kathepsinbestimmung ohnehin etwas zu hohe Werte ergibt, was natürlich umsomehr

ins Gewicht fällt, je tiefer das pH-Optimum des Kathepsin angesetzt wird.

Die Bestimmungsgenauigkeit hängt wesentlich von der strikten Einhaltung des jeweiligen pH-Wertes ab, auch größere Schwankungen der Hämoglobinkonzentration müssen - zumindest für Kathepsin - vermieden werden. Die Konstanterhaltung der H^+-Konzentration während des Arbeitsganges wird durch einen Zusatz von Natriumzitrat zur Substratlösung erleichtert; die dadurch bedingte geringe Verschiebung der Ionenstärke scheint für das pH-Optimum der Fermentaktivierung praktisch ohne Belang zu sein. Da diese kürzlich bekannt gewordene Modifikation eine um 5 % größere Fermentausbeute ergibt (18), fand sie in der hier vorgelegten Untersuchungsreihe keine Verwendung mehr, um die Vergleichbarkeit der Befunde zu gewährleisten.

Die Intensität der Blaufärbung durch Zugabe von Folin-Reagenz zu phenolgruppenhaltigen Lösungen ist nicht völlig konstant, so daß innerhalb von 3 - 12 Minuten kolorimetriert werden muß. Dieser Nachteil wird bei der von LOWRY UND MITARBEITER ausgearbeiteten Modifikation (102) vermieden, welche außerdem durch Erfassung weiterer Aminosäuren die Empfindlichkeit des Nachweises beträchtlich steigert. Allerdings verlängert sich der ohnehin zeitraubende Bestimmungsgang dadurch wesentlich, auch können im allgemeinen nur frische Substratlösungen verwendet werden, weil sonst die Extinktion der Blindwerte zu groß wird. Da die Zeitumsatzkurven für Pepsin und Kathepsin bei niedriger Enzymkonzentration in der ersten Stunde linear verlaufen, kann man die oben beschriebenen Magensaftverdünnungen jedoch ohne weiteres auch länger als zehn Minuten auf das Substrat einwirken lassen, wodurch sich die Empfindlichkeit bei Bedarf ebenfalls erhöhen läßt. Überdies sind die Ergebnisse von spektralphotometrischen Bestimmungen der Eiweißspaltprodukte (bei 280 mμ) besser mit denjenigen der Originalmethode als der Modifikation nach LOWRY vergleichbar.

HUNT (68) wählte als Bezugsstandard Phenol anstelle von Tyrosin, weil mit dem Folin-Reagenz nicht nur Tyrosin, sondern ganz allgemein Phenolgruppen (beim Eiweißabbau vor allem auch Tryptophan) nachgewiesen werden. Dieses Vorgehen hat sich jedoch nicht durchsetzen können.

4. Basalsekretion

Voraussetzung für die Untersuchung der spontanen Ruhesekretion des Magens ist der Ausschluß aller vermeidbaren Reizarten. Es wurde daher mit der Ausheberung bereits in den frühen Morgenstunden begonnen, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Hungergefühl oder zwischenzeitliche Austeilung des Frühstücks an Mitpatienten möglichst zu umgehen. Unter diesen Verhältnissen besteht eine gute Übereinstimmung zwischen den Befunden der 12 Std.-Nachtsekretion (58, 95, 160) und der technisch einfacheren 1 Std.-Basalsekretion (95). Inwieweit die Verweilsonde selbst das Sekretionsverhalten beeinflußt, ist nicht bekannt. Neben psychischen und mechanischen Faktoren könnte auch die kontinuierliche Absaugung des Sekretes (der sogenannte Säuberungseffekt) von Bedeutung sein (26, 76).

Wiederholt wurde vorgeschlagen, die erste oder die beiden ersten 15 min.-Fraktionen vor Gewinnung der Basalsekretionen zu verwerfen (12, 83, 109), da Fehler durch unvollständige Entleerung vor Analysenbeginn und durch reflektorische Reaktionen auf die Sondeneinführung auftreten können. Die hierdurch evtl. bedingte Beeinträchtigung des Gesamtergebnisses scheint jedoch nicht erheblich zu sein (16), so daß bei unseren Untersuchungen in Anlehnung an die allgemein üblich gewordene Methodik des maximalen Histamintestes (105, 155) die ersten Magensaftproben mit einbezogen wurden, um die bereits über dreistündige Gesamtdauer der Ausheberung nicht noch weiter zu verlängern. Im vorliegenden Material bestehen zwischen der ersten 15 min.-Fraktion und dem Durchschnitt der drei folgenden Fraktionen weder in bezug auf das Volumen noch auf die Säureausscheidung signifikante Unterschiede.

Die Basalsekretion wird herangezogen zur Untersuchung von sekretionshemmenden (84, 152) oder sekretionsfördernden (83, 156) Medikamenten und von psychischen Einflüssen auf die Magensaftproduktion (11, 53). Für diagnostische Zwecke kommt ihr als Einzelmethode nur eine begrenzte Bedeutung zu, weil schon bei wiederholten Sekretionsanalysen an denselben Patienten beträchtliche Schwankungen auftreten (83, 98). In Verbindung mit der Anwendung von Sekretionsreizen kann die Kenntnis der jeweiligen Ausgangslage jedoch eine wesentliche Rolle für die Beurteilung des Reizerfolges spielen (17, 158).

5. Histamintest

Die fast spezifisch anmutende Steigerung der Saftmenge und der Säureproduktion hat schon frühzeitig daran denken lassen, daß Histamin auch normalerweise ein Glied in der Kette des Sekretionsmechanismus darstellen könnte (5, 30, 103, 138). Die vielfältigen Argumente zugunsten dieser Anschauung sind in den letzten Jahren wiederholt zusammengestellt worden (22, 29, 50, 100, 146), jedoch weisen kritische Stimmen auf ihren noch immer hypothetischen Charakter hin (20, 73, 123). Hinsichtlich der Methodik interessiert hier vor allem die Wirkungslosigkeit der synthetischen Antihistaminika (4, 17, 21, 88, 113, 134), welche eine Besonderheit der Magenschleimhautrezeptoren vermuten läßt. Da durch Antistin in Verbindung mit dem Netzmittel Tween 20 (das als Histaminliberator selbst säurefördernd wirkt) eine Einschränkung der Säure- und Fermentausscheidung erreicht wurde, gleichgültig ob diese durch Histamininfusion oder elektrische Vagusreizung ausgelöst war (97), könnte auch eine unterschiedliche Zellpermeabilität von Bedeutung sein; diese Befunde sind allerdings niemals nachgeprüft worden.

Die Histaminantagonisten allein wirken jedenfalls nur dann sekretionshemmend, wenn sie durch Injektion in eine der Magenarterien (162) oder durch lokale Berieselung der Magenschleimhaut (81, 134) in so hoher Konzentration zur Anwendung kommen, daß ein lokalanästhetischer oder zellschädigender Effekt angenommen werden muß. Zur Erklärung einzelner widersprechender Berichte wurde auf die anticholinerge Wirkungskomponente der meisten Antihistaminika verwiesen (124, 131).

Eine Eigenhemmung der Säurebildung durch Absinken der pH-Werte im Antrumbereich nach exogener Histaminzufuhr ist im Gegensatz zu anderen Sekretionsreizen nicht in wesentlichem Ausmaß nachzuweisen (1, 144, 164). Auch dürfte keine vermehrte Neutralisation durch "alkalische" Bestandteile des Magensaftes erfolgen, weil die Muzinbildung von Histamin offenbar unbeeinflußt bleibt (43, 66).

Noch wenig abgeklärt ist das Regulationssystem der Fermentsekretion (28, 59, 142) und seine Beeinflussung durch Histamin. Der vorübergehende Fermentanstieg nach einmaliger Injektion ist von einigen Autoren als unspezifischer Auswascheffekt auf präformiertes Zymogen angesehen worden (10, 36, 71). Zudem bedingt das große Sekretionsvolumen meist eine Konzentrationsabnahme der Proteinasen; initiale Konzentrationserhöhungen fanden

sich nur bei niedriger Ruheausgangslage (33, 107). Weil die Gesamtausscheidung absolut gemessen aber zunimmt und bei anhaltender Stimulierung auch erhöht bleibt, ist man heute geneigt, eine echte Steigerung der Fermentproduktion durch Histamin anzunehmen (35, 60, 126). Dies soll im Gegensatz zur Insulinhypoglykämie auch für vagotomierte Patienten zutreffen, während sonst vagale Reize deutlich überlegen sind (139).

Zwischen der Fermentausscheidung bei Probemahlzeiten und nach kleineren Histamingaben ist eine positive Korrelation gefunden worden (69). Von Vorteil ist außerdem, daß die geradezu notorischen Schwankungen der Fermentabsonderung unter dem Histaminreiz weniger in Erscheinung treten sollen als in der Basalsekretion; allerdings werden sie selbst bei maximaler Stimulierung immer noch mit rund 20 % angegeben (59).

6. Koffeinprobetrunk

Das 1924 von KATSCH UND KALK (77) angegebene Verfahren weist gegenüber früher geübten Funktionsprüfungen des Magens den Vorteil auf, eine Verlaufsbeobachtung mit der titrimetrisch wichtigen Einführung pufferfreier Reizlösungen zu verbinden. Man hat seine Bevorzugung anfänglich damit begründet, daß die Histaminprobe nur zeige, was der Magen leisten kann, nicht aber, was er unter der Belastung durch die tägliche Nahrung auch wirklich leistet (15). Diese Argumentation wird verschiedentlich heute noch aufrecht erhalten (111). Sie übersieht, daß der verhältnismäßig schwache Reiz einer Koffeinlösung durch Gegenregulationen - vor allem durch die sogenannte "Schlauchangst" und durch Würgereflexe bei der Sondeneinführung - relativ leicht überlagert werden kann, wodurch die Aziditätskurven wiederholter Untersuchungen starken Schwankungen unterliegen. Außerdem sprechen die bisherigen Befunde eher für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse des Histamintestes auf die Leistungsfähigkeit des Magens unter physiologischen Belastungen (70).

Daß die Intervallabsaugung weder eine Bestimmung der Sekretionsmenge noch eine Berechnung der totalen Salzsäureausscheidung erlaubt, wurde bereits betont. Die gleichen Einwände treffen auf die von MUSICK UND MITARB. (115) und die von ROTH (135) angegebenen Modifikationen zu, welche bereits vorwiegend auf die Diagnose von Überfunktionszuständen des Magens ausgerichtet sind. Dabei machen sie sich eine Eigentümlichkeit der Reizantwort nach Koffeinprobetrunk zunutze, welche in der besonders

lang anhaltenden Verstärkung der bekannt hohen interdigestiven Säuresekretion bei Ulcus-duodeni-Kranken besteht.

Obwohl Koffein die Fermentausscheidung nahezu ebenso stark anregt wie Histamin (59), erscheint eine Bestimmung der Fermentaktivitäten nach Koffeinprobetrunk wenig sinnvoll, da die höchsten Konzentrationen bereits zu einem Zeitpunkt auftreten, an dem sich ein Großteil der Verdünnungsflüssigkeit noch im Magen befindet.

EIGENE ERGEBNISSE

Im ersten Diagramm (S. 33) ist ein idealtypischer Verlauf der Sekretionsprüfungen wiedergegeben. Er beruht auf den Durchschnittswerten der Einzelfraktionen aller untersuchten Patienten. Koffeinprobetrunk und Histamintest sind so angeordnet, daß die zeitlichen Verhältnisse einander entsprechen. Daraus erklärt sich die schmalere Säulenbasis im oberen Teil der Abbildung; maßgebend für die Größe des jeweiligen Volumens ist also nicht die Säulenfläche, sondern ausschließlich deren Höhe.

Beim Koffeinprobetrunk schwankte die Entleerungszeit zwischen 20 und 70 Minuten. Die Volumenangaben sind hier nur in den Fraktionen L_{1-3} und F_{8-12} als echte Mittelwerte anzusehen, weil die Entnahme von Magensaft bis zur vollständigen Entfärbung auf jeweils 10 ml beschränkt wurde. Der stufenweise Abfall zu Beginn der Ausheberung scheint auf die Häufigkeit einer unvollständigen Entleerung des Nüchterninhaltes hinzuweisen; dem entspricht ein nur zögernder Anstieg der Säurewerte, welche im allgemeinen erst nach 20 Minuten ein gleichbleibendes Niveau einhalten.

Der weitere Kurvenverlauf läßt eine Reduktion der Säurewerte durch das Einfüllen der Reizlösung erkennen; sie mag in geringerem Maße auch bei der folgenden Plateaubildung mitspielen, doch ist hier die weite zeitliche Streuung im Auftreten der höchsten Säurekonzentrationen (F_{3-9}) zweifellos von übergeordneter Bedeutung. Obwohl maximal nur etwa die Hälfte der im Histamintest zu beobachtenden Säurewerte erreicht wird, finden sich durchschnittlich gleiche Endkonzentrationen bei beiden Untersuchungsmethoden.

Auch in der Basalsekretion vor Histaminstimulierung läßt sich anfänglich noch eine Beeinflussung durch den Nüchterninhalt erkennen. Die Unterschiede sind nur scheinbar weniger kraß, weil durch das Sammeln der Magensaftproben in größeren Zeitabständen eine gewisse Nivellierung erfolgt. Übrigens gleichen sich bei einer Berechnung der Gesamtausscheidungen die vielfach noch etwas erhöhten Volumina mit den erst im Ansteigen begriffenen Säurewerten weitgehend aus. Das bereits erwähnte Fehlen eines signifikanten Unterschiedes gegenüber dem Durchschnitt der folgenden Fraktionen kann

also eine Verläßlichkeit vortäuschen, die bei Betrachtung der Einzelkomponenten evtl. in Frage gestellt werden muß.

Auf den ersten Blick unerklärlich erscheint der Volumen- und Säureanstieg nach Injektion des Antihistaminikum. Allerdings ist aus der graphischen Darstellung auch nicht ersichtlich, daß gleichzeitig die Steuung der Einzelwerte innerhalb der Fraktion ZW auffallend zunimmt, weshalb sie bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde. Der Grund ist wohl vorwiegend in einer bis dahin nicht völlig korrekten Sondenlage zu suchen, so daß bei der Umlagerung zur Injektion (stärkere Linksseitenlage) in einem Teil der Fälle plötzlich größere Sekretmengen gewonnen werden. Die geringe Erhöhung der Säurewerte weist daneben auf eine Mitwirkung des an der Injektionsstelle gesetzten Schmerzreizes hin.

Innerhalb der Histaminsekretion ergeben sich die erwarteten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. Das Gesamtvolumen jeder Fraktion ist in der Abbildung als Summe einer primär sauren und einer primär alkalischen Sekretionskomponente dargestellt; letztere reagiert auf den Histaminreiz in offenbar nur sehr begrenztem Ausmaß. Das Gesamtvolumen erreicht sein Ausgangsniveau im absteigenden Teil der Kurve deutlich vor der Säurekonzentration. Dieses auch aus experimentellen Untersuchungen an Fistelhunden bekannte Phänomen hat seine Erklärung durch die sogenannte "lake theory" (119) erhalten. Sie besagt, daß kleinere, selbst bei bester Absaugungstechnik im Magen verbleibende Saftmengen sich forlaufend mit dem jeweils später produzierten Sekret vermischen und dadurch dessen Azidität retardierend beeinflussen. Die Volumenschwankungen sind von diesen Mischungsvorgängen natürlich unabhängig und werden daher sofort registriert.

Die Tabellen I - VII unterrichten über den Ausfall der verschiedenen Untersuchungen, geordnet nach Altersklassen. Als Streuungsmaß ist die Unsicherheit der Mittelwerte angegeben; diesen Zahlen kommt innerhalb kleinerer Patientengruppen allerdings nur orientierende Bedeutung zu, weil die Voraussetzung einer Normalverteilung hier nicht mehr erfüllt ist.

Aus der Zusammenstellung ergibt sich ein nahezu kontinuierliches Absinken von Sekretionsvolumen und Säureausscheidung mit steigendem Lebensalter; in der Basalsekretion drückt sich dies außerdem in einer prozentualen Zunahme der anaziden Fraktionen aus (Tab. II). Die Herabsetzung der

Gesamt-fr. HCl ist offensichtlich aber nicht allein durch die gleichzeitige Volumenabnahme bedingt, da parallellaufend auch die Säurekonzentrationen zurückgehen. Letzteres gilt beim Koffeinprobetrunk sowohl für die höchsten Säurewerte als auch für die mittleren Endkonzentrationen, welche als Durchschnittswerte aus den letzten drei Fraktionen eines jeden Testes zu verstehen sind (Tab. VII b).

Weniger eindeutig ist das Verhalten der Fermentausscheidung. Die höchsten Werte finden sich hier in den Altersklassen zwischen 40 und 60 Jahren, doch zeigen diese Patienten gleichzeitig eine überdurchschnittliche Säureausscheidung (Tabellen IV - VI). Auch das scheinbar deutliche Absinken der Fermentabsonderung im höheren Lebensalter ist bei der nur geringen Zahl der Untersuchungen statistisch nicht zu sichern. In Tabelle VIII sind die Mittelwerte aller Untersuchungen und die Schätzungen ihrer einfachen Standardabweichungen zusammengefaßt worden. In Klammern sind zusätzlich die entsprechenden 95 %-Toleranzbereiche angegeben, und zwar für Volumen und Säureausscheidung mit zweiseitiger, für die Fermentwerte mit einseitig oberer Begrenzung. Diese Schranken sind identisch mit den Vertrauensgrenzen für die Abweichung späterer Einzelbeobachtungen vom Mittelwert der vorliegenden Stichprobe.

Der diagnostische Wert von Sekretionsanalysen wird durch die weite Schwankungsbreite der Ergebnisse erheblich eingeschränkt. Daß dies für Normalpersonen auch im Histamintest unvermindert zutrifft, wurde bereits von POLLAND (127) betont, der die bislang größten Untersuchungsreihen dieser Art vorlegte. Nach den eigenen Befunden ist selbst eine fehlende Säureausscheidung durchaus noch mit normalen Magenschleimhautverhältnissen vereinbar (Tab. VIII a). Allerdings kann die hier geübte Zusammenfassung der Säureausscheidung in Ein- und Zweistundenwerte darüber hinwegtäuschen, daß in einzelnen Fraktionen vielleicht doch freie Säure nachweisbar ist, weil sie durch eine Restalkaleszenz der anderen Proben überdeckt wird.

Eine geringe Einengung der Streuungsbreite ließe sich durch das Aufstellen von Normwerten für jede Altersklasse erreichen. Sie wäre aber immer noch unbefriedigend, ganz abgesehen davon, daß das eigene Material hierfür bei weitem nicht ausreicht. Ein gangbarer Weg besteht dagegen in der gemeinsamen Betrachtung von Volumen und Säurekonzentration. Zwischen ihnen wurde eine hyperbole Beziehung gefunden (38, 101, 119).

Diese folgt der allgemeinen Formel

$$H = C_o (1 - \frac{k}{V}).$$

Darin stellen V die jeweilige Volumenrate und H die zugehörige Säurekonzentration des Magensaftes dar. C_o kennzeichnet eine Grenze, der sich H bei wachsendem V asymptotisch nähert, es entspricht somit den Konzentrationsverhältnissen in der sauren Primärsekretion. Die Konstante k steht für den Abszissenabschnitt, der von der Hyperbel abgetrennt wird. Nach der "two-component-theory" von HOLLANDER ist sie ein Maß für den alkalischen Sekretionsanteil, weil die beiden hypothetischen Primärsekretionen an diesem Schnittpunkt in einem Mischungsverhältnis vorliegen müssen, aus dem eine vollständige Neutralisierung des Magensaftes resultiert. Der TEORELLschen Auffassung zufolge wäre k dagegen als Diffusionskoeffizient anzusehen.

Um den statistischen Berechnungen eine lineare Funktion zugrunde legen zu können, wird eine Umformung der Hyperbelgleichung erforderlich. Das geschieht am einfachsten durch Multiplikation mit V. Man erhält

$$V \times H = C_o (V - k).$$

Auf der Ordinatenachse muß also statt der Säurekonzentration die Säureausscheidung aufgetragen werden. C_o wird zur Steigung der Geraden, während sich die Bedeutung von k nicht verändert. Ein Nachteil dieses Vorgehens besteht darin, daß Scheinkorrelationen geschaffen werden, weil das Volumen jetzt auf beiden Seiten der Gleichung erscheint.

Bezogen auf gleiche Einheiten (y = mval/h, x = ml/h) lauten die entsprechenden Regressionsgleichungen für das hier ausgewertete Material:

Basalsekretion $y = 0,037x - 0,92$

HISTAMINSEKRETION

	0,1 mg Histaminbase pro 10 kg Körpergewicht	Standarddosis 0,30 mg Histaminbase
Höchste 15'-Fraktion	y = 0,108x - 2,36	y = 0,106x - 3,00
Höchste 30'-Fraktion	y = 0,107x - 2,36	y = 0,108x - 3,35
1 Std.-Werte	y = 0,106x - 2,70	y = 0,108x - 3,62
2 Std.-Werte	y = 0,109x - 3,37	y = 0,105x - 3,41

Die Unterschiede zwischen den Patientengruppen A und B können aufgrund der statistischen Prüfung mit hoher Wahrscheinlichkeit als zufallsbedingt angesehen werden. Demnach wird das Verhältnis von Volumen zur Säureausscheidung durch die Erhöhung der Histamindosierung offenbar nicht beeinflußt.

Nimmt man statt der ausgeschiedenen Säuremenge das Volumen der sauren Primärsekretion zum Ausgangspunkt der Berechnungen, so ergibt sich als gemeinsame Regressionsgerade für die erste Stunde nach Histaminstimulierung

$$y = 0,803x - 17,27.$$

Sie ist gekennzeichnet durch einen etwas geringeren Anstieg der Säurewerte bei gleichem Volumenzuwachs.

Die Regressionskoeffizienten von durchschnittlich 107 mval/l ermöglichen eine Aussage über die Zuverlässigkeit der Sekretionsanalysen. Als hypothetischer Erwartungswert ist die primäre Azidität des menschlichen Magensaftes anzusehen, welche mit 143 mval/l angesetzt wird (90). Die Abweichung ist hochsignifikant und weist auf die Bedeutung der methodisch begründeten Fehlerquellen hin, unter denen unvollständige Magenentleerung und Neutralisation durch Duodenalsekret an erster Stelle stehen dürften.

Mangelhafte Absaugungsergebnisse müssen bei niedriger Sekretionsrate die relativ stärkste Verfälschung der Volumen-Säure-Relation bewirken. Es

wurden daher die Einzelfraktionen aller Histaminteste, also insgesamt 800 Magensaftproben nach ihrem Volumen geordnet und in 15 Klassen zusammengefaßt (zwei offene Endklassen bei 5 und 75 ml/15 min.). Die jetzt resultierende Regressionsgerade bestand eine Prüfung auf Linearität erst nach Ausschluß der drei niedrigsten Klassen, deren Mittelwerte systematisch in Richtung auf höhere Säurewerte abwichen. Da kleinere Volumina vorwiegend gegen Ende der Histaminsekretion zu beobachten sind, kann dieser Befund als Stütze für die schon genannte "lake theory" aufgefaßt werden. Allerdings würde auch eine echte Dissoziation der Volumen-Säure-Beziehung im absteigenden Kurvenabschnitt zu den gleichen Ergebnissen führen.

Zur Häufigkeit einer Beeinflussung der Säurewerte durch Duodenalrückfluß kann nicht Stellung genommen werden, weil Chloridbestimmungen fehlen. Das Ausscheiden aller Teste, in denen eine gallige Verfärbung des Magensaftes erkennbar ist, bedeutet nur eine verhältnismäßig grobe Sicherung; jedenfalls scheint dies aus einem Vergleich mit den sorgfältigen Untersuchungen von IHRE (71) hervorzugehen, aus denen eine Konzentration der sauren Primärsekretion von 160 mval/l errechnet wurde (31). Der Unterschied gegenüber dem oben angeführten Wert von 143 mval/l ist offenbar auf die Vermeidung jeglicher Kontaminationen durch eine gleichzeitige Speichel- und Duodenalabsaugung zurückzuführen.

Für die Basalsekretion sowie für die Ein- und Zweistundenwerte nach Histaminstimulierung sind die besprochenen Regressionsgeraden mit den zugehörigen 95 % Toleranzgrenzen graphisch dargestellt worden. Letztere nehmen Ellipsenform an, da beide Veränderliche als Zufallsvariable angesehen werden müssen. Anhand der Abbildungen kann von x auf y geschlossen werden, nicht dagegen in umgekehrter Richtung. Der Vorteil besteht darin, daß sich die Abweichungen vom Erwartungswert y beträchtlich verkleinern, nachdem der Einfluß der Streuung von x ausgeschaltet worden ist.

Bei sehr kleinen Regressionskoeffizienten gilt dies nicht uneingeschränkt. Schon in der Basalsekretion ist der Effekt relativ gering. Hier werden die Verhältnisse noch dadurch kompliziert, daß die Verteilung eine deutliche positive Asymmetrie aufweist (Schiefheitsmaße nach Pearson: $S_{Vol} = 0,22$; $S_{Ges.HCl} = 0,24$). Gleichermaßen trifft das auch für

die Fermentausscheidung zu, wie aus Abb. 5 (S. 37) zu ersehen ist. Das Ergebnis des Vorzeichentestes ist mit der Annahme einer Normalverteilung in der zugrundeliegenden Bevölkerung noch vereinbar. Trotzdem wirkt sich die Schiefe innerhalb des untersuchten Kollektivs stark genug aus, um Zweifel an der Gültigkeit der hierauf basierenden Toleranzgrenzen aufkommen zu lassen. Es wurde daher eine Korrektur durch Überführung der Befunde in eine Normalverteilung vorgenommen. Die so errechneten Grenzen scheinen bei aller Gefahr der mathematischen Manipulation den wirklichen Gegebenheiten besser zu entsprechen.

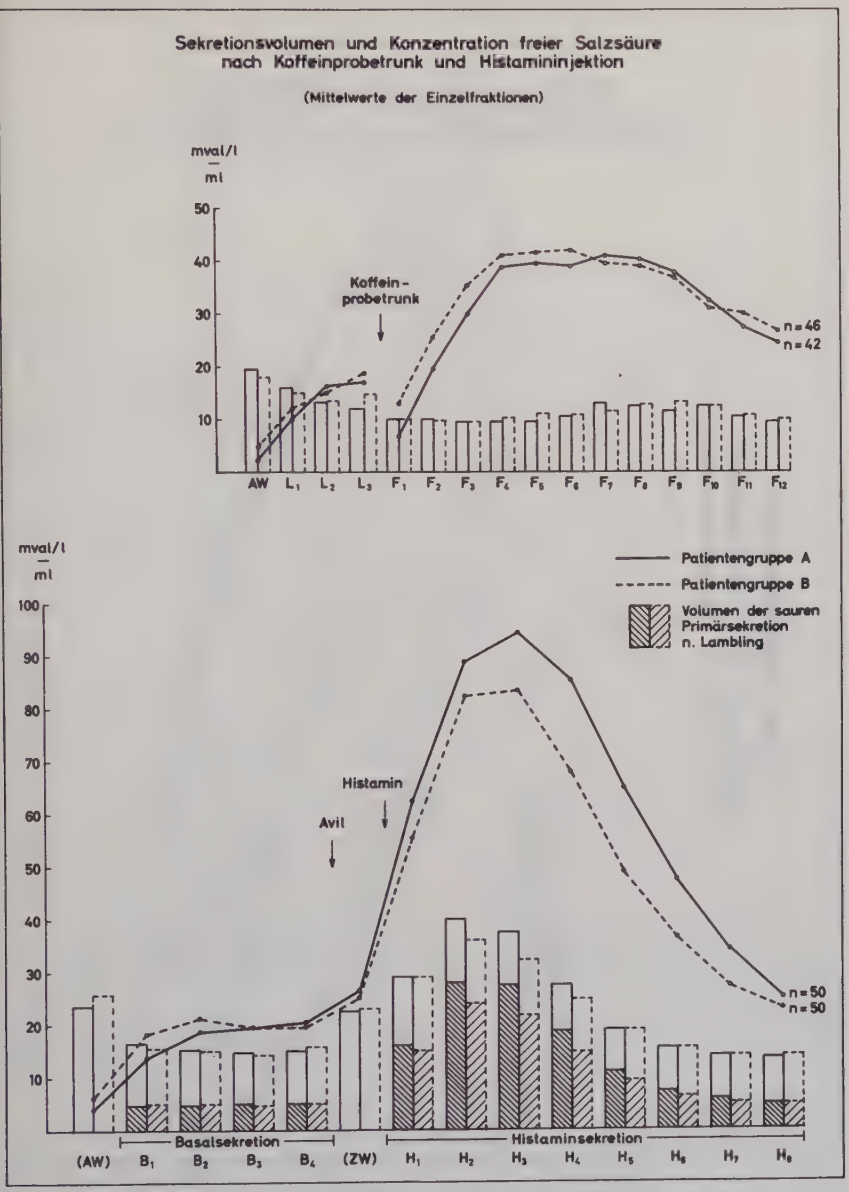
Bei ausschließlicher Betrachtung der Gesamtausscheidungen lassen sich für die Beziehungen zwischen Volumen, Säure und Fermenten innerhalb der Basal- und Histaminsekretion durchgehend signifikante Zusammenhänge nachweisen. Hinsichtlich der zugrundeliegenden Konzentrationsverhältnisse stellen die in Tabelle IX angegebenen Werte jedoch Scheinkorrelationen dar, weil das Volumen selbstverständlich in die Berechnung der Gesamtausscheidungen mit eingeht.

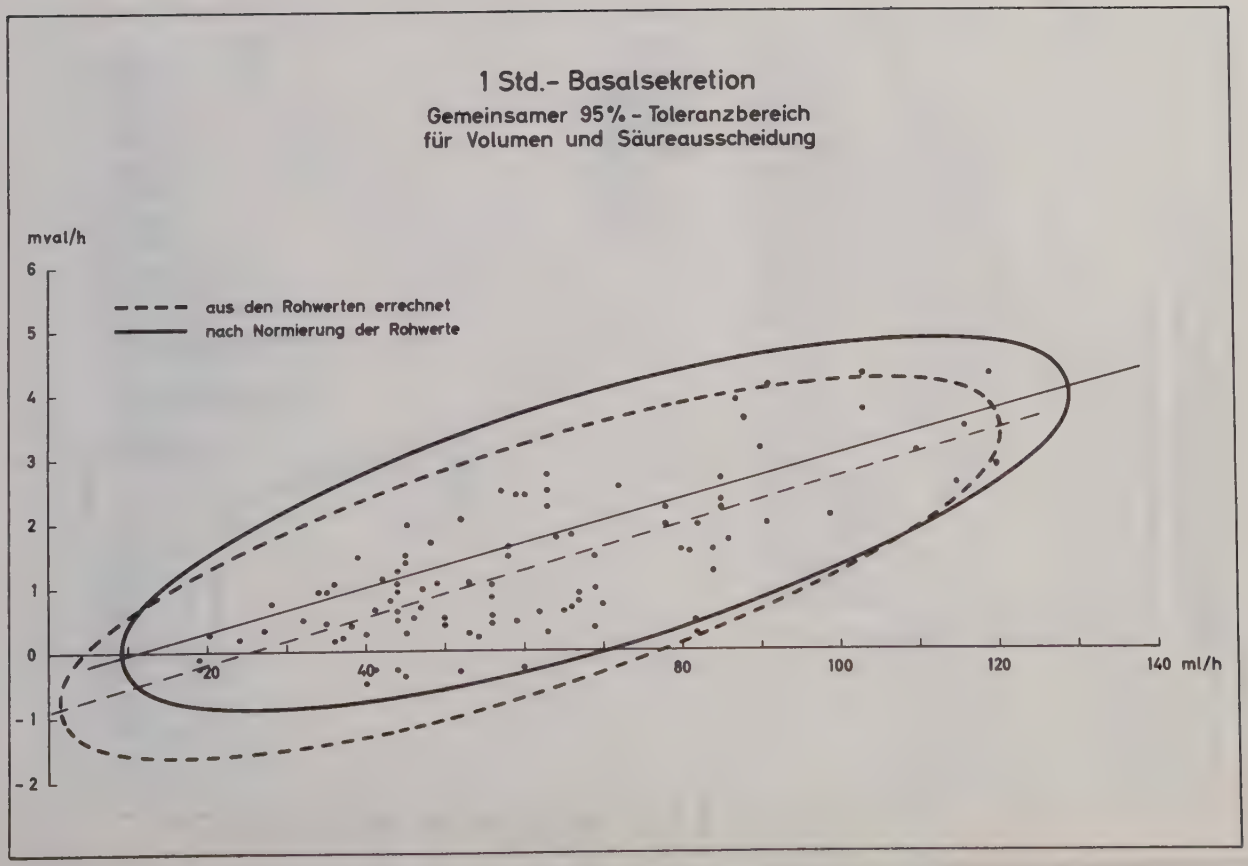
Die Patientengruppen A und B zeigen in der ersten Stunde nach Histaminstimulierung einen durchschnittlichen Anstieg der Gesamt-fr. HCl auf das 9,0 bzw. 7,3-fache der Ausgangswerte. Dagegen werden Volumen und Fermentausscheidung gemeinsam nur auf das 2,2 bzw. 2,0-fache erhöht. Die Fermentzunahme ist allerdings nur vorübergehender Natur, da selbst im verstärkten Histamintest das Ausgangsniveau schon in der zweiten Stunde wieder erreicht wird; das Verhältnis von Pepsin zu Kathepsin bleibt dabei relativ konstant (etwa 3 : 2). Die Volumenabhängigkeit der Fermentausscheidung weist darauf hin, daß ein Konzentrationsanstieg im allgemeinen nicht erfolgt.

Die Gruppenunterschiede sind in Tabelle X verzeichnet. Unter Zugrundelegung einer 95 %igen Wahrscheinlichkeit weichen nur die Mittelwerte von Säurekonzentration und -ausscheidung verläßlich voneinander ab. Die übrigen Differenzen könnten statistisch gesehen zufällig sein, es läßt sich aber berechtigt vermuten, daß bei einer Erweiterung der Untersuchungsreihen oder bei einer Testung beider Histamindosierungen an denselben Patienten die geforderte Signifikanzwahrscheinlichkeit auch hier erreicht werden würde.

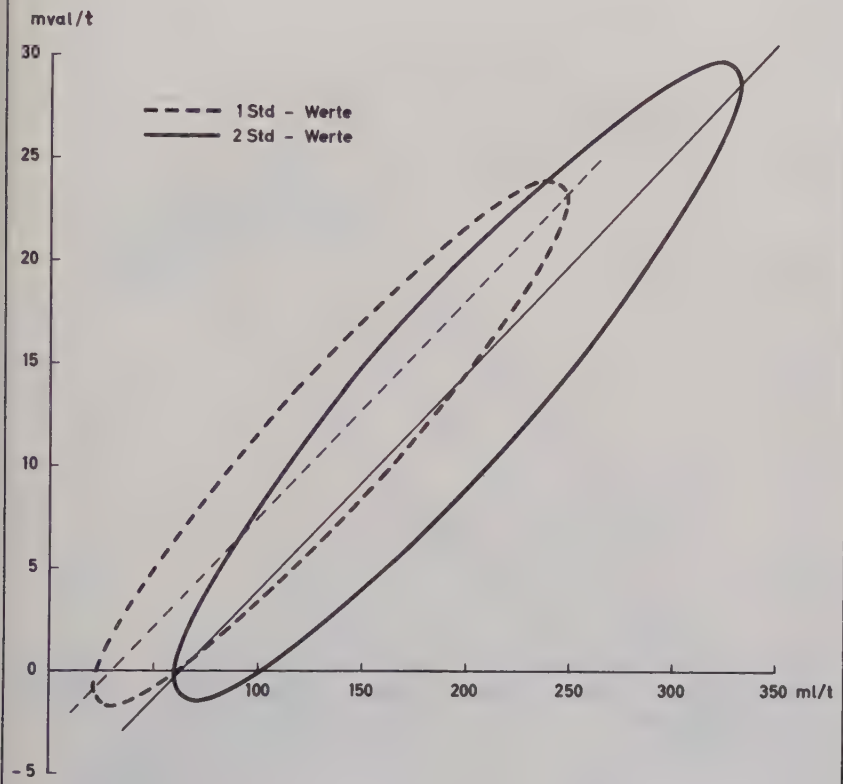
Zwischen der Basal- und Histaminsekretion bestehen gesicherte positive Korrelationen als Ausdruck einer Abhängigkeit des Reizerfolges von der jeweiligen Ausgangslage. Diese Beziehungen sind für Säure- und Fermentausscheidung in Abb. 5 dargestellt. Aus ihr ist weiterhin zu entnehmen, daß die Differenz zweier korrespondierender Punkte sich bei steigender Ausgangslage nicht verringert, wie es das "Ausgangswertgesetz" nach WILDER (158) erwarten lassen würde.

Die Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen den höchsten Säurekonzentrationen von Histamintest und Koffeinprobetrunk betragen $r = +0,152$ (Patientengruppe A) und $r = +0,510$ (Patientengruppe B). Sie besitzen somit - wenn überhaupt - eine nur geringe praktische Bedeutung.

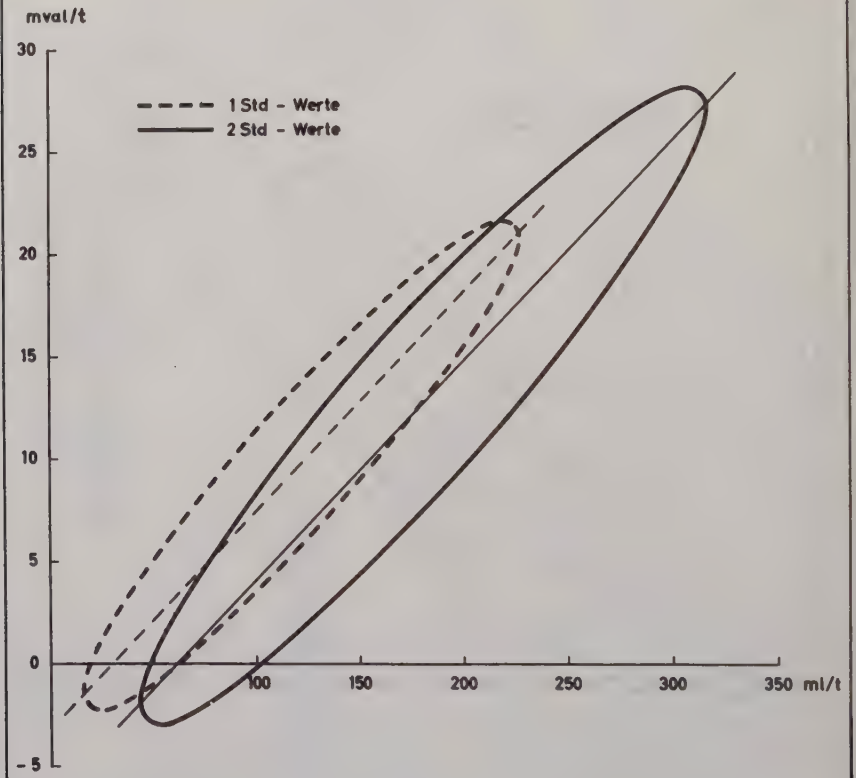

Sekretionsvolumen und Konzentration freier Salzsäure
nach Koffeinprobetrunk und Histamininjektion
(Mittelwerte der Einzelfraktionen)
mval/l
ml
Koffein-
probetrunk
n = 46
n = 42
AW L1 L2 L3 F1 F2 F3 F4 F5 F6 F7 F8 F9 F10 F11 F12
Patientengruppe A
Patientengruppe B
Volumen der sauren
Primärsekretion
n. Lambling
Histamin
Avil
n = 50
n = 50
Basalsekretion
Histaminsekretion
(AW) B1 B2 B3 B4 (ZW) H1 H2 H3 H4 H5 H6 H7 H8


1 Std.- Basalsekretion
Gemeinsamer 95% - Toleranzbereich
für Volumen und Säureausscheidung
mval/h
6
5
4
3
2
1
0
-1
-2
aus den Rohwerten errechnet
nach Normierung der Rohwerte
20
40
80
100
120
140 ml/h

Gemeinsamer 95 % – Toleranzbereich
für Volumen und Säureausscheidung
nach 0,1 mg Histaminbase/10 kg Körpergewicht



Gemeinsamer 95% - Toleranzbereich
für Volumen und Säureausscheidung
nach einer Standarddosis von 0,30 mg Histaminbase



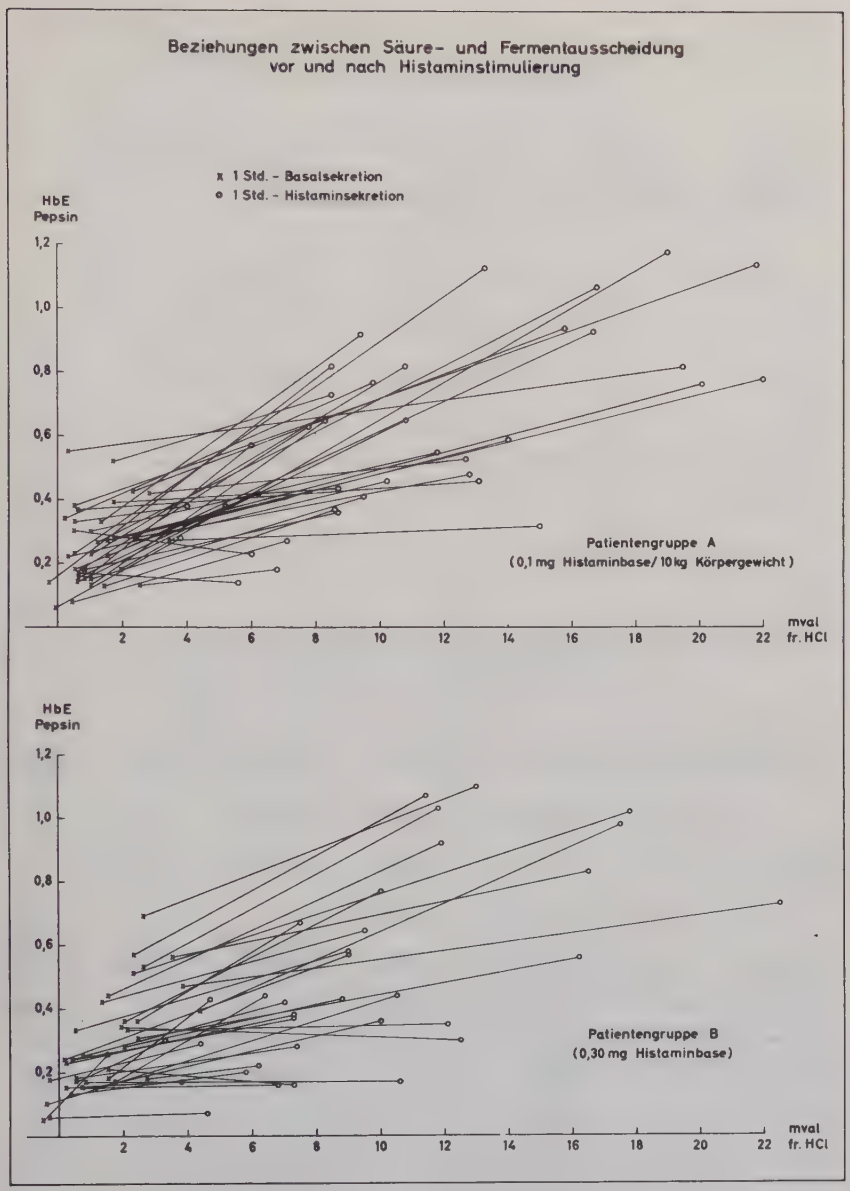

Beziehungen zwischen Säure- und Fermentausscheidung
vor und nach Histaminstimulierung
x 1 Std. - Basalsekretion
o 1 Std. - Histaminsekretion
HbE
Pepsin
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
Patientengruppe A
(0,1 mg Histaminbase/ 10 kg Körpergewicht)
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
mval
fr. HCl
HbE
Pepsin
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
Patientengruppe B
(0,30 mg Histaminbase)
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
mval
fr. HCl

TABELLE I: Volumen und Säureausscheidung in der Basalsekretion (Mittelwerte und deren Standardabweichungen)

Alter in Jahren	Zahl der Patienten	Volumen (ml)	Gesamt-fr. HCl (mval)
- 30	26	72,5 ± 5,5	1,9 ± 0,3
30 - 40	20	62,9 ± 4,2	1,5 ± 0,2
40 - 50	19	60,4 ± 4,6	1,3 ± 0,2
50 - 60	23	56,1 ± 4,9	1,0 ± 0,3
60 +	12	44,3 ± 4,0	0,6 ± 0,2
Zus.	100	61,1 ± 2,4	1,3 ± 0,1

TABELLE II: Häufigkeit des Fehlens freier Salzsäure in den Einzelfraktionen der Basalsekretion.

Alter in Jahren	Zahl der Patienten	Fraktionen ohne freie Säure: Keine	Eine	Zwei	Drei	Vier
- 30	26	19 (73%)	5 (19%)	2 (8%)	-	-
30 - 40	20	14 (70%)	3 (15%)	3 (15%)	-	-
40 - 50	19	17 (89%)	2 (11%)	-	-	-
50 - 60	23	13 (56%)	2 (9%)	2 (9%)	4 (17%)	2 (9%)
60 +	12	5 (42%)	4 (33%)	1 (8%)	-	2 (17%)
Zus.	100	68 (%)	16 (%)	8 (%)	4 (%)	4 (%)

TABELLE III: Volumen und Säureausscheidung nach Histamingabe (Mittelwerte und deren Standardabweichungen)

	Alter in Jahren	Zahl der Patienten	ERSTE STUNDE Volumen (ml)	ERSTE STUNDE Gesamt-fr.HCl (mval)	ZWEI STUNDEN Volumen (ml)	ZWEI STUNDEN Gesamt-fr.HCl (mval)
PATIENTENGRUPPE A (0,1 mg Histamin-base pro 10 kg Körpergewicht)	-30	14	145,8 ± 10,7	13,0 ± 1,2	211,4 ± 12,6	16,6 ± 1,6
	30-40	12	138,6 ± 13,5	12,6 ± 1,5	203,8 ± 15,7	16,4 ± 2,0
	40-50	10	140,0 ± 13,4	12,0 ± 1,4	205,5 ± 14,8	14,6 ± 1,5
	50-60	9	131,4 ± 16,2	10,2 ± 2,5	187,0 ± 20,4	12,6 ± 2,1
	60	5	87,8 ± 10,2	7,0 ± 1,2	133,2 ± 8,9	8,3 ± 1,3
	Zus.	50	134,5 ± 6,2	11,6 ± 0,7	196,0 ± 7,5	14,6 ± 0,9
PATIENTEN GRUPPE B (Standarddosis 0,30 mg Histamin-base)	-30	12	133,5 ± 12,5	11,1 ± 1,5	198,9 ± 14,7	14,0 ± 1,8
	30-40	8	123,4 ± 10,3	10,3 ± 1,1	189,6 ± 15,0	14,0 ± 1,9
	40-50	9	122,9 ± 13,7	9,8 ± 1,6	182,0 ± 19,3	12,2 ± 2,0
	50-60	14	118,4 ± 11,9	8,8 ± 1,3	170,9 ± 14,6	10,8 ± 1,7
	60	7	106,1 ± 17,5	6,7 ± 1,5	149,8 ± 21,2	8,2 ± 1,8
	Zus.	50	121,9 ± 5,8	9,5 ± 0,7	179,7 ± 7,5	12,0 ± 0,8

TABELLE IV: Fermentausscheidung in der Basalsekretion

Alter in Jahren	Zahl der Patienten	Volumen (ml)	Gesamt-fr. HCl (mval)	Gesamt-Pepsin (HbE)	Gesamt-Kathepsin (HbE)
- 30	16	70,8 ± 6,3	1,7 ± 0,3	0,286 ± 0,037	0,220 ± 0,032
30 - 40	17	64,2 ± 4,4	1,5 ± 0,2	0,256 ± 0,027	0,183 ± 0,026
40 - 50	14	60,6 ± 5,8	1,4 ± 0,2	0,317 ± 0,037	0,198 ± 0,023
50 - 60	16	57,4 ± 5,4	1,1 ± 0,3	0,270 ± 0,040	0,181 ± 0,025
60 +	9	45,4 ± 4,0	0,4 ± 0,2	0,194 ± 0,042	0,122 ± 0,024
Zusammen	72	61,1 ± 2,6	1,3 ± 0,1	0,270 ± 0,016	0,186 ± 0,012

TABELLE V: Fermentausscheidung in der ersten Stunde nach Injektion einer Standarddosis von 0,30 mg Histaminbase

Alter in Jahren	Zahl der Patienten	Volumen (ml)	Gesamt-fr. HCl (mval)	Gesamt-Pepsin (HbE)	Gesamt-Kathepsin (HbE)
- 30	8	127,6 ± 16,1	10,5 ± 2,5	0,496 ± 0,121	0,417 ± 0,102
30 - 40	6	125,7 ± 13,5	10,3 ± 1,4	0,415 ± 0,064	0,372 ± 0,046
40 - 50	7	128,0 ± 17,4	10,6 ± 1,9	0,631 ± 0,117	0,387 ± 0,062
50 - 60	8	122,9 ± 13,1	9,4 ± 1,6	0,612 ± 0,139	0,363 ± 0,079
60 +	6	109,8 ± 20,3	7,1 ± 1,7	0,415 ± 0,113	0,263 ± 0,084
Zusammen	35	123,2 ± 6,9	9,7 ± 0,8	0,522 ± 0,052	0,364 ± 0,035

TABELLE VI: Fermentausscheidung im verstärkten Histamintest
(0,1 mg Histaminbase / 10 kg Körpergewicht)

	Alter in Jahren	Zahl der Patienten	Volumen (ml)	Gesamt-fr. HCl (mval)	Gesamt-Pepsin (HbE)	Gesamt-Kathepsin (HbE)
1 Std.-Werte	- 30	8	133,4 ± 15,5	11,1 ± 1,5	0,516 ± 0,115	0,355 ± 0,084
	30 - 40	11	133,9 ± 13,9	12,0 ± 1,5	0,595 ± 0,062	0,361 ± 0,050
	40 - 50	7	158,6 ± 13,8	13,7 ± 1,5	0,774 ± 0,116	0,537 ± 0,064
	50 - 60	8	127,5 ± 17,9	10,0 ± 2,2	0,698 ± 0,092	0,444 ± 0,055
	60 +	3	79,0 ± 3,5	5,7 ± 0,9	0,285 ± 0,103	0,139 ± 0,020
	Zusammen	37	132,6 ± 7,5	11,2 ± 0,8	0,609 ± 0,046	0,393 ± 0,032
2 Std.-Werte	- 30	8	193,0 ± 15,0	14,0 ± 1,8	0,789 ± 0,169	0,545 ± 0,123
	30 - 40	11	195,9 ± 14,9	15,4 ± 1,8	0,858 ± 0,083	0,511 ± 0,062
	40 - 50	7	224,1 ± 16,2	16,5 ± 1,5	1,167 ± 0,175	0,797 ± 0,105
	50 - 60	8	184,9 ± 23,0	12,6 ± 2,4	1,023 ± 0,134	0,642 ± 0,079
	60 +	3	128,0 ± 5,0	6,8 ± 0,7	0,527 ± 0,082	0,259 ± 0,033
	Zusammen	37	192,7 ± 8,6	14,0 ± 0,9	0,910 ± 0,066	0,580 ± 0,046

TABELLE VII a:

Konzentration freier Säure im Histamintest
(Mittelwerte und deren Standardabweichungen)

Alter in Jahren	0,1 mg Histaminbase pro 10 kg Körpergewicht		Standarddosis 0,30 mg Histaminbase	
	Zahl der Patienten	Höchstwert fr. HCl (mval/l)	Zahl der Patienten	Höchstwert fr. HCl (mval/l)
- 30	14	101,9 ± 4,0	12	95,3 ± 4,7
30 - 40	12	100,3 ± 4,5	8	99,2 ± 3,7
40 - 50	10	106,4 ± 3,4	9	93,8 ± 4,6
50 - 60	9	87,6 ± 5,9	14	85,4 ± 4,6
60 +	5	95,6 ± 7,3	7	72,6 ± 8,1
Zusammen	50	99,2 ± 2,2	50	89,7 ± 2,5

TABELLE VII b:

Konzentration freier Säure nach Koffeinprobetrunk
(Mittelwerte und deren Standardabweichungen)

Alter in Jahren	Zahl der Patienten	Höchstwert fr. HCl (mval/l)	Mittl. Endkonz. fr. HCl (mval/l)
- 30	22	57,0 ± 3,2	34,2 ± 3,1
30 - 40	17	54,1 ± 4,2	30,3 ± 4,2
40 - 50	17	51,5 ± 2,9	27,9 ± 4,5
50 - 60	22	51,2 ± 4,5	27,3 ± 3,2
60 +	10	46,0 ± 5,4	19,7 ± 3,6
Zusammen	88	52,7 ± 1,8	28,5 ± 1,7

Tabelle VIII a: Mittelwerte, einfache Standardabweichungen und 95%-Toleranzbereiche für Volumen und freie Salzsäure

KOFFEINPROBETRUNK		BASALSEKRETION	
Höchstwert fr. HCl (mval/l)	Mittl. Endkonzentr. (mval/l)	Volumen (ml)	Gesamt-fr. HCl (mval)
52,7 ± 16,9 (19,0 - 87,0)	28,5 ± 16,2 (-4,0 - 61,0)	61,1 ± 23,7 (14,0 - 109,0)	1,3 ± 1,2 (-1,0 - 3,7)

STANDARD-HISTAMINTEST (0,30 mg Histaminbase)

Volumen (ml)			Gesamt-fr. HCl (mval)			
Höchste 30'-Fraktion	Erste Stunde	Zwei Stunden	Höchste 30'-Fraktion	Erste Stunde	Zwei Stunden	Höchstwert fr. HCl (mval/l)
76,7 ± 27,9 (20,0 - 134,0)	121,9 ± 41,0 (39,0 - 206,0)	179,7 ± 53,2 (72,0 - 288,0)	6,6 ± 3,2 0,1 -13,1)	9,5 ± 4,7 (0,0 -19,0)	12,0 ± 5,9 (0,0 - 24,0)	89,7 ± 15,8 (53,0 - 126,0)

VERSTÄRKTER HISTAMINTEST (0,1 mg/10 kg Körpergewicht)

Volumen (ml)			Gesamt-fr. HCl (mval)			
Höchste 30'-Fraktion	Erste Stunde	Zwei Stunden	Höchste 30'-Fraktion	Erste Stunde	Zwei Stunden	Höchstwert fr. HCl (mval/l)
84,1 ± 29,9 (24,0 - 145,0)	134,5 ± 44,2 (45,0 - 225,0)	196,0 ± 52,8 (89,0 - 303,0)	7,8 ± 3,5 (0,8 - 14,9)	11,6 ± 5,0 (1,4 - 21,8)	14,6 ± 6,2 (2,0 - 27,2)	99,2 ± 17,8 (67,0 - 132,0)

TABELLE VIII b:

Mittelwerte, einfache Standardabweichungen und obere 95%-Toleranzgrenzen der Fermentausscheidung

BASALSEKRETION

Pepsin (HbE)	Kathepsin (HbE)
0,270 ± 0,140 (+ 0,505)	0,186 ± 0,105 (+ 0,362)

STANDARD-HISTAMINTEST (0,30 mg Histaminbase)

Pepsin (HbE)	Kathepsin (HbE)
0,522 ± 0,305 (+ 1,045)	0,364 ± 0,202 (+ 0,710)

VERSTÄRKTER HISTAMINTEST (0,1 mg/10 kg Körpergewicht)

Pepsin (HbE)	Kathepsin (HbE)
0,609 ± 0,283 (+ 1,093)	0,393 ± 0,196 (+ 0,728)

TABELLE IX: Korrelationen innerhalb der Basal- und Histaminsekretion

	Basal-sekretion	Histaminsekretion 0,1 mg/10 kg Körpergewicht Erste Stunde	0,1 mg/10 kg Körpergewicht Zwei Stunden	Standarddosis 0,30 mg Erste Stunde	Standarddosis 0,30 mg Zwei Stunden
Volumen - Gesamt-fr. HCl	+ 0,744	+ 0,935	+ 0,930	+ 0,944	+ 0,932
Volumen - Gesamt-Pepsin	+ 0,602	+ 0,694	+ 0,700	+ 0,687	-
Volumen - Gesamt-Kathepsin	+ 0,539	+ 0,615	+ 0,592	+ 0,719	-
Gesamt-fr. HCl - Gesamt-Pepsin	+ 0,567	+ 0,685	+ 0,635	+ 0,671	-
Gesamt-fr. HCl -Gesamt-Kathepsin	+ 0,547	+ 0,593	+ 0,516	+ 0,715	-
Gesamt-Pepsin - Gesamt-Kathepsin	+ 0,805	+ 0,925	+ 0,919	+ 0,857	-

TABELLE X:

Signifikanz von Mittelwertdifferenzen im Histamintest (Patientengruppen A und B)

Unterschiede zwischen	t^2	1/2 P kleiner als
Volumen:		
Höchste 30'-Fraktion	1,620	0,15
Erste Stunde	2,190	0,10
Zwei Stunden	2,367	0,10
Säureausscheidung:		
Höchste 30'-Fraktion	3,509	0,05
Erste Stunde	4,732	0,025
Zwei Stunden	4,706	0,025
Höchste Konzentration freier Säure:	7,913	0,005
Fermentausscheidung in der ersten Stunde:		
Pepsin	1,549	0,15
Kathepsin	0,357	0,45

DISKUSSION

Die errechneten Parameter lassen sich streng genommen nur auf eine Bevölkerung übertragen, deren zahlenmäßig verkleinertes Abbild die untersuchten Kollektive darstellen. Die Gestalt dieser hypothetischen Population ist nicht bekannt. Da sich ihre Gleichsetzung mit der gesunden Gesamtbevölkerung allein auf eine Übereinstimmung der Befunde mit den Untersuchungen anderer Autoren gründet, ist es vermieden worden, die sich aus den Stichproben ergebenden 95 %-Toleranzbereiche ausdrücklich als "Normalbereiche" zu bezeichnen.

Leider sind entsprechende Angaben - eine vergleichbare Methodik vorausgesetzt - in der Literatur außerordentlich selten zu finden. So können im wesentlichen nur die Ergebnisse von LEVIN, KIRSNER UND PALMER (95) für die Patientengruppe A sowie von LAMBLING UND MITARB. (92) für die Patientengruppe B herangezogen werden. Morphologische Schleimhautkontrollen der als magengesund betrachteten Versuchspersonen sind für die hier verwendeten Histamindosierungen nur an völlig unzureichenden Fallzahlen vorgenommen worden (45). Dies ist dadurch erklärlich, daß sich die Mehrzahl der Gastroenterologen bereits dem maximalen Histamintest zuwandte, als die Entwicklung der Schleimhautbiopsie derartige Untersuchungen in größerem Umfang ermöglichte.

In der Basalsekretion besteht eine gute Übereinstimmung zwischen den hier gefundenen Säurewerten und den Angaben von GROSSMAN (44). Die Durchschnittswerte sind nahezu identisch, wenn man die schiefe Verteilung innerhalb des eigenen Kollektivs berücksichtigt (1,4 und 1,3 mval/h). Auch die Streuung der Befunde scheint nicht wesentlich voneinander abzuweichen. Von anderer Seite sind aber auch eindeutig höhere Zahlen genannt worden (83, 95, 105). Ein Vergleich dieser Mittelwerte (2,2 - 2,7 mval/h) mit den entsprechenden Normalbereichen (etwa 0 - 10 mval/h) läßt hier auf eine noch stärkere Asymmetrie der Verteilungen schließen, so daß die Unterschiede vor allem durch eine Einbeziehung ausgeprägt hypersekretorischer Patienten bedingt sein dürften; außerdem ist vielfach bereits eine Säuretitration bis pH 7 vorgenommen worden.

Für den Histamintest mit 0,1 mg Histaminbase pro 10 kg Körpergewicht geben LEVIN, KIRSNER UND PALMER ein durchschnittliches Volumen von 133,1 ml/h und eine durchschnittliche Säureausscheidung von 10,1 mval/h an; diese Werte liegen also etwas unter den eigenen Befunden (134,5 ml/h und 11,6 mval/h). Die Unsicherheit der Mittelwerte ist in ihrem Material geringfügig größer als bei den hier ausgewerteten Fällen. Die bestehenden Abweichungen sind offenbar auf einen relativ hohen Prozentsatz anazider Patienten zurückzuführen (insgesamt 8,5 %), z. T. wohl bedingt durch beschwerdefreie chronische Gastritiden bei fehlender saugbioptischer Kontrolle.

LAMBLING UND MITARB. bevorzugen nach wie vor die Standarddosis 0,30 mg Histaminbase. Ihren Ergebnissen sind in der folgenden Aufstellung die eigenen Befunde in Klammern hinzugefügt.

Volumen der Sekretion:	135	(122)	ml/1h;	200 (180)	ml/2h
Gesamte Salzsäurebildung:	11	(9,5)	mval/1h;	15 (12)	mval/2h
Höchstwert freier Säure:			100 (90) mval/l		

Die Durchschnittswerte von LAMBLING liegen damit nicht nur über denjenigen der Patientengruppe B, sondern auch über den Angaben von LEVIN, KIRSNER UND PALMER, obgleich letztere eine ungefähr auf das Doppelte erhöhte Histamindosierung verwendeten. Diese Diskrepanz wird noch deutlicher als es rein zahlenmäßig zum Ausdruck kommt, wenn man die Tatsache berücksichtigt, daß sich unter den 100 Patienten von LAMBLING 27 Frauen befanden. Der Gesamtdurchschnitt hätte daher eher reduziert werden müssen. Aus den zugehörigen Normalbereichen geht leider nicht hervor, ob sie erfahrungsbedingte Grenzziehungen darstellen oder auf statistischen Berechnungen beruhen; für die Annahme verteilungsfreier Toleranzgrenzen weisen die auffallend engen Schwankungsbreiten zu geringe Wahrscheinlichkeiten auf. Dies betrifft vor allem die untere Grenze der Norm, welche das Auftreten einer funktionellen Anazidität bei Magengesunden praktisch ausschließt. Die Möglichkeit eines völligen Fehlens freier Salzsäure selbst bei histologisch normalem Schleimhautbild muß jedoch bei Verwendung niedriger Histamindosierungen als gesichert gelten (48, 75, 121, 145, 154).

Die Abweichungen zwischen den Patientengruppen A und B sind auch bei den eigenen Untersuchungen nicht erheblich, obwohl hier ein einheitliches Vorgehen bei der Patientenauswahl und in methodischen Einzelheiten besser gewährleistet ist als bei einem Literaturvergleich. Da die erforderliche Signifikanzwahrscheinlichkeit nur für die Werte von Säurekonzentration und -ausscheidung erreicht wird, jedoch schon nicht mehr für das Sekretionsvolumen, erscheint eine wesentliche Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft durch die Erhöhung der Histamindosierung in dem hier vorgenommenen Rahmen fraglich. Diese Vermutung müßte jedoch erhärtet werden durch Untersuchungen über die Reproduzierbarkeit beider Teste und durch ihr Verhalten bei chronischen Gastritiden. Es ist denkbar, daß eine vorgeschädigte Magenschleimhaut stärkere Unterschiede in der Ansprechbarkeit auf verschiedendosierte Histaminreize erkennen läßt. LEVIN, KIRSNER UND PALMER fanden überraschenderweise selbst für den verstärkten Histamintest mit 0,1 mg Histaminbase pro 10 kg Körpergewicht eine geringere Reproduzierbarkeit als für die Ergebnisse der Basalsekretion. In dieser Hinsicht dürfte also mit einiger Wahrscheinlichkeit erst die maximale Histaminstimulierung nach KAY entscheidende Vorteile bringen.

Die notwendige Betonung der Fehlerquellen im Histamintest setzt seine klinische Verwertbarkeit nicht nennenswert herab, da die Abweichungen im allgemeinen als systematische Fehler aufzutreten scheinen. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander bleibt damit weitgehend gewährleistet. Für physiologische Untersuchungen dürfte die hier verwendete Methodik allerdings nicht exakt genug sein.

Die Bevorzugung der Säure- und Fermentausscheidung als Maß für die Sekretionsleistung beruht auf ihrer besseren Reproduzierbarkeit gegenüber den maximalen Konzentrationswerten. Letztere sind weitaus stärker von den jeweiligen Resorptions- und Verteilungsbedingungen des Histamin im Organismus abhängig. ÖBRINK (119) hat dies in einem einfachen Experiment veranschaulicht. Er injizierte einem Hund eine Einzeldosis Histamin in die Außenseite des Oberschenkels, wo infolge der straffen Bindegewebsverhältnisse eine etwas verzögerte Resorption zu erwarten war. Die resultierende Aziditätskurve des Magenfistelsekrets zeigte einen relativ flachen Verlauf. Nach Injektion derselben Dosis in das gut verschiebliche Subkutangewebe der Inguinalregion wurden dagegen kurzfristig nahezu doppelte Säurekonzentrationen erreicht. Die Gesamtausscheidung erwies sich in beiden Fällen jedoch als fast unverändert.

Im klinischen Gebrauch wird die Gesamt-fr. HCl üblicherweise als Ergebnis der Ein- oder Zweistundensekretion angegeben. Ebenfalls aus Gründen der besseren Reproduzierbarkeit hat BARON (6, 7, 8) stattdessen eine Verwendung der höchsten 30 min.-Werte eingeführt. Dies erscheint nicht nur empirisch belegt, sondern auch theoretisch begründet. Wahrscheinlich kann auch bei einmaliger Histamingabe für kurze Zeit ein Gewebsspiegel in der Magenschleimhaut erreicht werden, der eine maximale Stimulierung bewirkt. In dieser Phase würden somit gleiche Bedingungen vorliegen wie bei einer maximalen Histamindauerinfusion, an deren Überlegenheit kein Zweifel besteht. Die in den vorliegenden Untersuchungen verwendeten Histamindosierungen dürften hierfür allerdings noch nicht ausreichen.

Der Vorschlag, die saure Primärsekretion als Maß für die Gesamtsäureausscheidung heranzuziehen, geht auf WOLF UND WOLFF (161) zurück. Er wurde zunächst von FISHER UND HUNT (31) sowie von THOMPSON UND VANE (153) aufgegriffen, denen später eine Vielzahl anderer Autoren folgte. In Deutschland ist diese Art der Berechnung vor allem durch die aus jüngeren Jahren stammenden Arbeiten von LAMBLING UND MITARBEITER bekannt geworden (90, 91, 92).

Es handelt sich dabei um eine praktische Anwendung der "two-component-hypothesis" von HOLLANDER (62, 63), nach der die Elektrolytzusammensetzung und mithin die Säureregulierung des Magensaftes primär aus Verdünnungs- und Neutralisationsvorgängen mit begleitendem CO_2-Verlust resultieren. Vor allem die sauren Sekretionsanteile sollen in ständig gleichbleibender Konzentration ausgeschieden werden. TEORELL (151) hat demgegenüber vorwiegend eine Rückdiffusion von H^+-Ionen im Austausch gegen Natrium für die Reduktion der ebenfalls als konstant angesehenen primären Azidität verantwortlich gemacht. Obwohl diese Autoren ihren Theorien nur formale Bedeutung zugeschrieben wissen wollten, ist in der Folge ein langjähriger wissenschaftlicher Streit zwischen beiden Auffassungen entstanden. In letzter Zeit finden zunehmend sowohl Neutralisations- wie Diffusionsvorgänge Anerkennung, nur ist man über ihr jeweiliges Ausmaß weiterhin im Unklaren (70).

Die isolierte Bestimmung der hypothetischen Komponenten des Magensaftes bereitet bisher unüberwindliche Schwierigkeiten. Versuche in dieser Richtung ergaben für die saure Primärsekretion außerordentlich widersprechende

Befunde (51); die Erfassung der "alkalischen" Primärsekretion beim Menschen ist nur an Perniziosa-Kranken, also unter ausgeprägt pathologischen Bedingungen möglich (93). Man ist also im wesentlichen auf Extrapolationsmethoden angewiesen.

Von HOLLANDER selbst wurde die Notwendigkeit einer Erweiterung seiner Hypothese betont, um die beträchtlichen Schwankungen von Chloriden und anderen Anionen im alkalischen Sekretionsanteil berücksichtigen zu können (64). Über die Zugehörigkeit von K^+-Ionen zur sauren Primärsekretion herrscht ebenfalls keine Übereinstimmung (65). Weitere berechtigte Zweifel bestehen an der postulierten Funktionsstarre des Sekretionsmechanismus und an der Übertragbarkeit der im Histamintest gewonnenen Ergebnisse auf die Basalsekretion und auf andere Stimulierungsarten (70, 114).

Durch Verwendung der auf Seite 14 genannten Formel wird somit unwillkürlich eine Arbeitshypothese als gesicherte Tatsache unterstellt. Ein diagnostischer Vorteil gegenüber Angaben in Milliäquivalenten oder in Milligramm ist ohnedies nicht ersichtlich, solange beiden Berechnungen dieselben Ausgangswerte zugrunde liegen und nicht zusätzlich z.B. Chloridbestimmungen vorgenommen worden sind. Durch eine Einführung von Konstanten wird günstigenfalls die Anschaulichkeit (daher die Verwendung bei der graphischen Darstellung), nicht jedoch der Informationsgehalt der Befunde erhöht.

Nach den Ergebnissen des Koffeinprobetrunks ist die geläufige Definition der "Normazidität" (25 - 50 mval/l) bei weitem zu eng gefaßt und vor allem auch zu niedrig angesetzt. Dies ergab sich bereits aus den Befunden von HEINKEL UND HENNING (48), nach denen nur 27 % der Patienten ohne Magenanamnese und 32 % der Patienten mit normaler Magenschleimhaut (ohne Berücksichtigung der Anamnese) eine Normazidität aufwiesen. Der Mittelwert unserer Untersuchungen (52, 7 mval/l) bestätigt die Angaben von ROTH (53, 8 mval/l). Auf die unbefriedigende Verläßlichkeit dieses Testes und ihre Ursachen wurde eingangs schon hingewiesen; sie dürften die unsicheren Korrelationen mit dem Ausfall des Histamintestes zur Genüge erklären. Im Einzelfall sind selbst krasse Unterschiede keine Seltenheit. Als Beispiel sei hier auf einen Patienten hingewiesen (siehe Anhang - Gruppe A, Nr. 45), der nach Koffeinprobetrunk nur in einer einzigen Fraktion eine Säurekonzentration von + 2 mval/l zeigte, nach Histamingabe jedoch einen Höchstwert von +118 mval/l. Die Gesamtsäureausscheidung betrug sogar 23, 5 mval/2h!

Trotzdem muß man dem Koffeinprobetrunk auch weiterhin eine gewisse Berechtigung als Funktionstest einräumen, da er eine zuverlässigere Unterscheidung der Ulcus-duodeni-Kranken von magengesunden Vergleichspersonen und solchen mit Ulcera ventriculi ermöglichen soll als alle anderen Sekretionsanalysen, einschließlich des maximalen Histamintestes (44). Hierfür ist die sogenannte Nachsekretion von weitaus größerer Bedeutung als die höchsten Säurekonzentrationen. Von dieser Beobachtung ausgehend haben LITTMAN UND MITARBEITER (99) für ambulante Patienten eine stark vereinfachte Methodik empfohlen, bei der die Entnahme von Magensaft auf eine einmalige Aspiration 90 Minuten nach Zufuhr der Koffeinlösung beschränkt wird.

Als Erklärung für die lang anhaltende Stimulierung durch Koffein vor allem bei hypersekretorischer Ausgangslage ist eine katalytische Beeinflussung intrazellulärer Enzymsysteme vermutet worden, in letzter Zeit speziell die Abbauhemmung von Adenosin-3',5'-Phosphat. Dabei sollen die Methylxanthine nach in-vitro-Versuchen stärker wirksam sein als Histamin und gleichzeitig einen höheren O_2-Verbrauch bedingen (46).

Die mittlere Endkonzentration nach Koffeinprobetrunk ist nicht nur vom Höchstwert der jeweils erreichten Säurekonzentration, sondern auch von dessen zeitlicher Lage und der Geschwindigkeit des Aziditätsabfalles abhängig. Hinsichtlich der langen Hochkurven, der Kletterkurven und der spätaziden Kurvenbilder ist hier die obere 95 %-Toleranzgrenze von besonderem Interesse. Sie liegt (zweiseitig berechnet) nach ROTH bei 58 mval/l, nach den eigenen Beobachtungen bei 61 mval/l, so daß sich auch hier eine gute Übereinstimmung mit den Literaturangaben ergibt.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung der Säure- und Fermentproduktion des gesunden menschlichen Magens durch zwei verschiedene Histamindosierungen vorgenommen. Die Stimulierung erfolgte bei je 50 männlichen Patienten nach Gewinnung der 1 Std.-Basalsekretion mit 0,1 mg Histaminbase pro 10 kg Körpergewicht bzw. 0,30 mg Histaminbase als Standarddosis. Von 88 dieser insgesamt 100 Patienten liegen zusätzlich die Befunde einer fraktionierten Ausheberung nach Koffeinprobetrunk vor.

Ergebnisse der Auswertung:

1. Alle Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit den Literaturangaben für magengesunde Patienten; der weite Streuungsbereich der Ergebnisse wird durch die saugbioptische Sicherung normaler Schleimhautverhältnisse offenbar nicht wesentlich beeinflußt.

2. Die Aufgliederung nach Altersklassen zeigt eine kontinuierliche Abnahme der Volumen- und Säurewerte mit steigendem Lebensalter. Für die Fermentausscheidung ist eine Altersabhängigkeit nicht zu sichern.

3. Zwischen den Ergebnissen der maximalen Säurekonzentration im Histamintest und nach Koffeinprobetrunk bestehen nur unsichere Korrelationen.

4. Der Reizerfolg nach Histamingabe wächst bei hoher Ausgangslage eindeutig an; eine gegenseitige Abhängigkeit im Sinne des sogenannten Ausgangswertgesetzes ist dagegen nicht erkennbar.

5. In der ersten Stunde nach Histaminstimulierung ergibt sich ein durchschnittlicher Anstieg der Gesamt-fr. HCl auf das 9,0 bzw. 7,3-fache der Basalsekretion während Volumen und Fermentausscheidung gemeinsam nur auf das 2,2 bzw. 2,0-fache erhöht sind. Im Gegensatz zur Säureausscheidung wird das Ausgangsniveau von den Fermentwerten bereits in der zweiten Stunde wieder erreicht.

6. Die Volumen-Säure-Relation bleibt für beide Histamindosierungen konstant. Signifikante Gruppenunterschiede lassen sich nur für die Werte von Säurekonzentration und -ausscheidung nachweisen, nicht dagegen für Volumen und Fermentausscheidung.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Andersson, S.: Inhibitory effects of hydrochloric acid in antrum and duodenum on histamine-stimulated gastric secretion in Pavlov and Heidenhain pouch dogs. - Acta physiol. scand. 160: 186-196 (1960).

2. Anson, M.L.: The estimation of pepsin, trypsin, papain and cathepsin with hemoglobin. - J. gen. Physiol. 22: 79-89 (1938).

3. Anson, M.L. and Mirsky, A.E.: The estimation of pepsin with hemoglobin. - J. gen. Physiol. 16: 59-63 (1932).

4. Ashford, C.A.; Heller, H. and Smart, G.A.: The effect of antihistamine substances on gastric secretion in man. - Brit. J. Pharmacol. 4: 153-156 (1949).

5. Babkin, B.P.: Some recent advances in the physiology of gastric secretion. - Amer. J. digest. Dis. 5: 107-112 (1938).

6. Baron, J.H.: Discussion on the physiological and clinical assessment of gastric function. - Proc. roy. Soc. Med. 55: 74-75 (1962).

7. Baron, J.H.: Measurement and nomenclature of gastric acid. - Gastroenterology 45: 118-121 (1963).

8. Baron, J.H.: Studies of basal and peak acid output with an augmented histamine test. -Gut 4: 136-144 (1963).

9. Berk, J.E.; Thomas, J.E. and Rehfuss, M.E.: Limitations in the use of color indicators in gastric analysis. - Amer. J. digest. Dis. 9: 106-109 (1942).

10. Björkman, G.; Nordén, A. and Uvnäs, B.: Histamine and peptic secretion. - Acta physiol. scand. 6: 108-116 (1943).

11. Bloomfield, A.L.: Psychic gastric secretion in man, - Amer. J. digest. Dis. 7: 205-208 (1940).

12. Bloomfield, A.L.; Chen, C.K. and French, L.R.: Basal gastric secretion as a clinical test of gastric function with special reference to peptic ulcer. - J. clin. Invest. 19: 863 - 869 (1940).

13. Bloomfield, A.L. and Polland, W.S.: The diagnostic value of studies of gastric secretion. - J. amer. med. Ass. 92: 1508-1513 (1929).

14. Bock, O.A.: The concepts of "free acid" and "total acid" of the gastric juice. - Lancet ii: 1101-1102 (1962).

15. Bockus, H.L. and Bank, J.: The value of histamine as a test for gastric function. - Arch. intern. Med. 39: 508-519 (1927).

16. Borgström, B.; Dahlquist, A.; Lundh, G. and Sjövall, J.: Intestinal digestion and absorption in the human. - J. clin. Invest. 36: 1521-1536 (1957).

17. Brandt, E.N.jr.: Gastric. secretion and the law of initial value. - Ann. N.Y. Acad. Sci. 98: 1291-1295 (1962).

18. Bruck, C.G. vom: Über die Bestimmung einiger Verdauungsfermente. - Materia medica Nordmark, Beiblatt 25; 3. Aufl.(1963).

19. Carnot, P.; Koskowski, W. et Libert, E.: L'influence de l'histamine sur la sécrétion des sucs digestifs chez l'homme. C.R. Soc. Biol. 86: 575-578 u. 670-673 (1922).

20. Clark, C.G.; Curnow, V.J.; Murray, J.G.; Stephens, F.O. and Wyllie, J.H.: Histamine and gastric secretion in man. - J. Physiol., Lond. 153: 61P-62P (1960).

21. Code, C.F.: The inhibition of gastric secretion. - Pharmacol. Rev. 3: 59-106 (1951).

22. Code, C.F.: Histamine and gastric secretion. - In: Ciba Foundation Symposium on Histamine (Churchill, London 1956).

23. Conard, V.; Kowalewski, K. et Geertruyden, J. van: Action de doses croissants d'histamine sur la sécrétion gastrique chez des malades protégés par l'antistine. - Actagastro-ent. belg. 12: 97-111 (1949).

24. Conard, V.; Kowalewski, K. et Geertruyden, J. van: Contribution à l'étude de l'achlorhydrie vraie. Action de doses croissants d'histamine sur la sécrétion gastrique de malades protégés par l'antistine. - Acta gastroent. belg. 12: 545-570 (1949).

25. Davenport, H.W.: Physiology of the digestive tract. (Year Book Publishers Inc., Chicago 1961).

26. Dinkin, L. und Lichtig, Z.: Beiträge zur Methodik der Magenfunktionsprüfung. IV. Mitt. Die Aciditätskurve während der spontanen nüchternen Sekretion. - Klin. Wschr. ii: 2043-2045 (1931).

27. Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen. 6. Auflage (Basel 1960).

28. Dragstedt, L.R.; Walton, B.C. and Woodward, E.R.: Gastrin, a stimulant of pepsin secretion. - Arch. Surg., Chicago 86: 304-307 (1963).

29. Dvinianinov, L.I.: Wirkung von Histamin auf die Magensekretion (Russisch). - Tr. Inst. Fiziol. Pavlov 9: 467-471 (1960).

30. Emmelin, N. and Kahlson, G.S.: Histamine as a physiological excitant of acid gastric secretion. - Acta physiol. scand. 8: 289-304 (1944).

31. Fisher, R.B. and Hunt, J.N.: The inorganic components of gastric secretion. - J. Physiol., Lond. 111: 138-149 (1950).

32. Folin, O. and Ciocalteu, V.: On tyrosine and tryptophane determinations in proteins. - J. biol. Chem. 73: 627-650 (1927).

33. Friedman, E.; Poliner, I. and Spiro, H.M.: Effect of histamine on gastric peptic secretion in man. - New Engl. J.Med. 257: 901-906 (1957).

34. Gibbs, O.S. and McClanahan, H.H.: Effect of histamine on salivary secretion. - J. Pharmacol. exper. Therap. 61: 218-229 (1937).

35. Gillespie, I.E. and Bowen, D,J.: The gastric secretion of pepsin in man. - Gut 3: 255-259 (1962).

36. Gilman, A. and Cowgill, G.R.: The effect of histamine on the secretion of gastric pepsin. - Amer. J. Physiol. 97: 124-130 (1931).

37. Gompertz, L.N. and Vorhaus, M.G.: Studies on the action of histamine on human gastric secretion. - J. Lab. clin. Med. 11: 14-21 (1925).

38. Gray, J.S. and Bucher, G.R.: The composition of gastric juice as a function of the rate of secretion. - Amer. J. Physiol. 133: 542-550 (1941).

39. Gray, J.S.; Bucher, G.R. and Harman, H.H.: The relationships between total acid and neutral chlorides of gastric juice. - Amer. J. Physiol. 132: 504-516 (1941).

40. Gregory, R.A.: Gastric secretory responses after portal venous ligation. - J. Physiol., Lond. 144: 123-137 (1958).

41. Grossman, M.I.: Histamine dosage. - Gastroenterology 15: 378 (1950).

42. Grossman, M.I.: Inhibition of gastric and salivary secretion by Darbid. - Gastroenterology 35: 312-315 (1958).

43. Grossman, M.I.: The, pyloric gland area of the stomach. A brief survey. - Gastroenterology 38: 1-6 (1960).

44. Grossman, M.I.: The pathologic physiology of peptic ulcer. - Amer. J. Med. 29: 748-753 (1960).

45. Hafter, E. und Siebenmann, R.E.: Chronische Gastritis und Reizmagen. Beziehungen zwischen Histologie und Sekretion des Magens bei Patienten mit Oberbauchbeschwerden und negativem Röntgenbefund. - Dtsch. med. Wschr. 87: 1041-1048 (1962).

46. Harris, J.B. and Alonso, D.: Adenosine- 3', 5'-Phosphate: a possible intracellular regulator of gastric secretion. - Gastroenterology 44: 830-831 (1963).

47. Heinkel, K.: Gastritis im Lichte moderner Untersuchungsmethoden. - Bibl. gastroent. 5: 101-125 (1962).

48. Heinkel, K. und Henning, N.: Die Bewertung von Aziditätsbestimmungen des Mageninhaltes im Lichte bioptisch-histologischer Untersuchungen. - Dtsch. med. Wschr. 82: 691-694 (1957).

49. Heinkel, K.; Landgraf, J. und Elster, K.: Gastritis: morphologischer Befund oder Krankheit? In: Henning, N.: Praktische Ergebnisse neuer klinischer Forschung (Schattauer, Stuttgart 1962).

50. Heinz, E.: Grundmechanismus der Magensäureproduktion und deren Regulation. - Klinische Physiologie. Aktuelle Probleme in Übersichten Bd. 1 (Thieme, Stuttgart 1960).

51. Heinz, E. and Öbrink, K.J.: Acid formation and acidity control in the stomach. - Physiol. Rev. 34: 643-673 (1954).

52. Henning, N.: Klinische Laboratoriumsdiagnostik; 2. Auflage (Urban & Schwarzenberg, Berlin-München 1960).

53. Henning, N. und Bach, E.: Bestimmung von Fundus- und Pylorusdrüsenfunktion durch die klinische Methode der kombinierten Magenfunktionsprüfung. -Arch. Verdgskrkh. 49: 155-167 (1931).

54: Henning, N. und Heinkel, K.: Die Saugbiopsie als Untersuchungsmethode in der Magendiagnostik. - Münch. med. Wschr. 97: 832-834 (1955).

55. Henning, N.; Heinkel, K. und Elster, K.: Untersuchungen über die sogenannte "Altersgastritis". - Schweiz. med. Wschr. 87: 387-390 (1957).

56. Henning, N.; Heinkel, K. und Elster, K.: Ergebnisse bioptischer und gastroskopischer Untersuchungen der Magenschleimhaut bei Ulcus duodeni. - Klin. Wschr. 32: 1088-1092 (1954).

57. Henning, N., Kolokussis, H.; Heinkel, K.; Landgraf, J. und Elster, K.: Die Sicherheit der bioptischen Gastritisdiagnose. Auswertung von 1030 Untersuchten mit Mehrfachexzisionen. - Dtsch. med. Wschr. 87: 1029-1033 (1962).

58. Henning, N. und Norpoth, L.: Untersuchungen über die sekretorische Funktion des Magens während des nächtlichen Schlafes. - Arch. Verdgs.-Krkh. 53: 64-87 (1933).

59. Hirschowitz, B.I.: Pepsinogen: its origins, secretion and excretion. - Physiol. Rev. 37: 475-511 (1957).

60. Hirschowitz, B.I.; London, J.N. and Pollard, H.M.: Histamine stimulation of gastric pepsin secretion in man. - Gastroenterology 32: 85-87 (1957).

61. Hollander, F.: The concept of "combined acidity" in gastric juice studies. - Amer. J. digest. Dis. 2: 127 (1935).

62. Hollander, F.: The components of gastric secretion. - Amer. J. digest. Dis. 3: 651-655 (1936).

63. Hollander, F.: A statistical analysis of the neutral chloride-HCl relation in gastric juice. - J. biol. Chem. 125: 161-168 (1938).

64. Hollander, F.: Gastric secretion of electrolytes. - Fed. Proc. 11: 706-714 (1952).

65. Hollander, F.: The significance of sodium and potassium in gastric secretion. A review of the problem. - Gastroenterology 40: 477-490 (1961).

66. Hollander, F.: The physiology and the chemistry of secretion of gastric mucus. - Gastroenterology 43: 304-309 (1962).

67. Holler, G.: Magenerkrankungen im höheren Alter mit besonderer Berücksichtigung der Diagnostik des Karzinoms. - Krebsarzt 7: 205-210 (1952).

68. Hunt, J.N.: Method for estimating peptic activity in gastric contents. - Biochem. J. 42: 104-109 (1948).

69. Hunt, J.N.: An interpretation of the histamine test of gastric secretion. - Gastroenterology 16: 231-240 (1950).

70. Hunt, J.N.: Gastric emptying and secretion in man. - Physiol. Rev. 39: 491-533 (1959).

71. Ihre, B.J.E.: Human gastric secretion: a quantitative study of gastric secretion in normal and pathological conditions. - Acta med. scand., Suppl. 95 (1938).

72. Ihre, B.J.E.: Studies in gastric secretion with an improved histamine test. - Acta med. scand., Suppl. 196: 322-340 (1947).

73. Irvine, W.T.; Ritchie, H.D. and Adam, H.M.: Histamine concentrations in the gastric venous effluent before and during acid secretion. - Gastroenterology 41: 258-263 (1961).

74. Johnston, D.H. and McCraw, B.H.: Gastric analysis - evaluation of collection techniques. - Gastroenterology 35: 512-516 (1958).

75. Joske, R.A.; Finkh, E.S. and Wood, I.J.: Gastric biopsy. A study of 1000 consecutive successful gastric biopsies. - Quart. J. Med. (N.S.) 24: 269-294 (1955).

76. Kahn, G. and Stokes, J. jr.: Effect of passage of stomach tube on titrable acidity and pH of gastric contents. - Amer. J. Dis. Child. 32: 667-671 (1926).

77. Katsch, G. und Kalk, H.: Statik und Kinetik des Magenchemismus. Methodisches. - Arch. Verdgskrkh. 32: 201-218 (1924).

78. Katsch, G. und Kalk, H.: Zum Ausbau der kinetischen Methode für die Untersuchung des Magenchemismus. IV. Mitt. Zur Differenzierung der Achylien. - Klin. Wschr. i: 1119-1123 (1926).

79. Katsch, G. und Pickert, H.: Die Krankheiten des Magens; in Hb. inn. Med. Bd. III/1 (Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953).

80. Kay, A.W.: Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl. An augmented histamine test. - Brit. med. J. ii: 77-80 (1953).

81. Kay, A.W. and Forrest, A.P.M.: The inhibitory action of locally applied antihistamines on canine acid secretion induced by histamine. - Brit. J. Surg. 43: 522-524 (1956).

82. Keeton, R.W.; Koch, F.C. and Luckhardt, A.B.: Gastrin studies. III. Mitt. The response of the stomach mucosa of various animals to gastrin bodies. - Amer. J. Physiol. 51: 454-468 (1920).

83. Kirsner, J.B.; Bock, D.; Palmer, W.L.; Levin, E. and Ford, H.: Variations in basal gastric secretion in man and the evaluation of gastric secretory stimulants. - Gastroenterology 30: 779-789 (1956).

84. Kirsner, J.B. and Palmer, W.L.: Newer gastric antisecretory compounds. - J. amer. med. Ass. 151: 798-805 (1953).

85. Krause, F.: Ferment- und Salzsäuresekretion beim Ulcus duodeni im Vergleich zum morphologischen Bild der Magenschleimhaut. - Med. Diss. (F.U. Berlin 1963).

86. Krentz, K.: Möglichkeiten, Grenzen und Gefahren der Saugbiopsie der Magenschleimhaut. - Ärztl. Wschr. 14: 831-835 (1959).

87. Krentz, K.: Untersuchungen über das Sekretionsverhalten des Magens bei histologisch normaler Corpusschleimhaut. - Dtsch. Arch. klin. Med. 209: 360-382 (1964).

88. Krentz, K. und Merten, R.: Magensekretion und bioptisches Schleimhautbild bei der "wahren histamin-refraktären Anazidität". - Med. Welt 1961: 956-962.

89. Lambling, A.; Badoz-Lambling, J.; Lebouc, R. et Bernier, J.J.: Contribution à l'étude de la physiopathologie de la sécrétion gastrique. II. Interprétation des renseignements fournis par la titrimétrie des sucs gastriques. - C.R. Soc. Biol. 149: 1953-1959 (1955).

90. Lambling, A. et Bernier, J.J.: Physiologie de la sécrétion gastrique. - Schweiz. Z. Path. Bakt. 21: 132-168 (1958).

91. Lambling, A.; Bernier, J.J. et Badoz-Lambling, J.: L'exploration fonctionelle de l'estomac. Méthode d'appréciation de l'estomac acide et de l'estomac alcalin. - Arch. Mal. Appar. digest. 49: 1073-1102 (1960).

92. Lambling, A.; Bernier, J.J. und Badoz-Lambling, J.: Acidimetrische Analyse des Magensaftes bei fraktionierter Aspiration und Histaminstimulierung. - Triangel/Sandoz 4: 277-285 (1960).

93. Lambling, A.; Bernier, J.J.; Najean, Y. and Badoz-Lambling, J.: Gastric juice in pernicious anemia. -Amer. J. digest. Dis. 6: 629-645 (1961).

94. Lambling, A.; Bernier, J.J. et Zahar, J.: Le tubage gastrique. Technique et interprétation actuelle des résultats. - France med. 1952: 5-12.

95. Levin, E.; Kirsner, J.B. and Palmer, W.L.: A simple measure of gastric secretion in man. Comparison of ohe hour basal secretion, histamine-secretion and twelve hour nocturnal gastric secretion. - Gastroenterology 19: 88-98 (1951).

96. Lim, R.K.S.; Matheson, A.R. and Schlapp, W.: An improved method for investigating the secretory function of the stomach and duodenum in the human subject. - Quart. J. exp. Physiol. 13: 333-345 und 361-391, (1923).

97. Linde, S.: Studies on the stimulation mechanism of gastric secretion. - Acta physiol. scand. 21: Suppl. 74 (1950).

98. Littman, A.: Basal gastric secretion in patients with duodenal ulcer: a long term study of variations in relationsto ulcer activity. - Gastroenterology 43: 166-173 (1962).

99. Littman, A.; Fox, B.W.; Kammerling, E.M. and Fox, N.I.: A single aspiration caffeine gastric analysis in duodenal ulcer and control patients. Gastroenterology 28: 953-963 (1955).

100. Liu, T.M.; Alphin, R.S.; Henderson, F.G.; Benslay, D.N. and Chiu, K.K.: The role of histamine in gastric hydrochlorid acid secretion. - Ann. N.Y. Acad. Sci. 99: 30-44 (1962).

101. Liu, A.C.; Yuan, I.C. and Lim, R.K.S.: Quantitative relationships between oxyntic and other gastric component secretions. - Chin. J. Physiol. 8: 1-35 (1934).

102. Lowry, O.H.; Rosebrough, N.J.; Farr, A.L. and Randall, R.J.: Protein measurement with the Folin phenol reagent. - J. biol. Chem. 193: 265-275 (1951).

103. MacIntosh, F.C.: Histamine as a normal stimulant of gastric secretion. - Quart. J. exp. Physiol. 28: 87-98 (1938).

104. Mangold, R.: Die chronische Gastritis im Lichte der Magenbiopsie. - Schweiz. med. Wschr. 93: 1351-1354 (1963).

105. Marks, I.N.: The augmented histamine test. - Gastroenterology 41: 599-603 (1961).

106. Marks, I.N.; Bank, S.; Louw, J.H. and Brenda, H.: The augmented histamine test. An analysis of 672 consecutive tests. - Sth. afr. med. J. 36: 807-812 (1962).

107. Merten, R.: Ferment- und Säurebildung des menschlichen Magens unter kontinuierlicher Histamininfusion. - Clin. chim. Acta 1: 143-153 (1956).

108. Merten, R.: Die Abgrenzung des "wahren Säuremangels" im Magen durch einen "verstärkten Histamintest". - Medizinische 1959: 2501-2509.

109. Merten, R. und Fetscher, W.: Beziehungen zwischen Gesamtausscheidung und Konzentration von freier Salzsäure, Pepsin und Kathepsin in der Basalsekretion, nach Histamin und Insulin. - Z. ges. exp. Med. 127: 133-152 (1956).

110. Merten, R. und Ratzer, H.: Zur Bestimmung proteolytischer Fermente im menschlichen und tierischen Organismus, zugleich eine Methode zur Erfassung des Pepsins und Kathepsins im Magen und Harn, sowie des Trypsins im Duodenum. - Dtsch. Z. Verdau. Stoffwechselkrkh. 10: 87-96 (1950).

111. Meyer, E.: Über die Häufigkeit von Salzsäuremangel bei zunehmendem Alter. - Münch. med. Wschr. 105: 187-193 (1963).

112. Michaelis, J.: Some problems concerning the gastric juice; in The Harvey Lectures 1926/27 (Williams & Wilkins Co., Baltimore 1928).

113. Michelson, A.L. and Lowell, F.C.: Antihistamine drugs. - New Engl. J. Med. 258: 994-1000 (1958).

114. Milton, G.W.; Skyring, A.K. and George, E.P.: Histamine secretory tests in cats: an evaluation of results based upon Hollander's two-component theory. - Gastroenterology 44: 642-653 (1963).

115. Musick, V.H.; Hopps, H.C.; Avey, H.T. and Hellbaum, A.A.: A simplified caffeine test meal for the diagnosis of peptic ulcer. - J. amer. med. Ass. 141: 839 (1949).

116. Myren, J. and Semb, L.S.: Basal and histamine stimulated gastric secretion and acidity in duodenal ulcer. The effect of large single doses injected subcutaneously. - Gastroenterologia (Basel) 96: 351-361 (1961).

117. Myren, J. and Semb, L.S.: Basal and histamine stimulated gastric secretion and acidity in duodenal ulcer. The effect of large repeated doses of histamine injected subcutaneously. - Gastroenterologia (Basel) 97: 39-49 (1962).

118. Northrop, J.H.: Crystalline pepsin. I. Isolation and tests of purity. II. General properties and experimental methods. - J. gen. Physiol. 13: 739-780 (1930).

119. Öbrink, K.J.: Studies on the kinetics of the parietal secretion of the stomach. - Acta physiol. scand. 15: Suppl. 51 (1948).

120. Palmer, E.D.: Histology of the normal gastric mucosa: an investigation into the state of normalcy of the stomachs of persons without upper gastroenteric complaints. -Gastroenterology 21: 12-23 (1952).

121. Palmer, E.D.: The state of the gastric mucosa of elderly persons without upper gastrointestinal symptoms. - J. amer. Geriatrics Soc. 2: 171-173 (1954).

122. Palmer, W.L.: The mechanism of pain in gastric and duodenal ulcers. I. Achlorhydria. - Arch. int. Med. 38: 603-611 (1926).

123. Parrot, J.L. et Vasseur, B.: Etude critique du rôle physiologique de l'histamine dans la stimulation de la sécrétion gastrique. - J. Physiol. (Paris) 52: 185-186 (1960).

124. Payne, R.A.; Naylor, F.D. and Kay, A.W.: The effects of the antihistamines on the antral phase of gastric acid secretion in dogs. -Brit. J. Surg. 48: 683-686 (1961).

125. Penner, A.; Hollander, F. and Post, A.: Use of phenol red as a dilution indicator in gastric analysis. - Amer. J. digest. Dis. 7: 202-205 und 386-391 (1940).

126. Piper, D.W.: The effects of histamine on peptic secretion. - Amer. J. digest. Dis. 5: 880-888 (1960).

127. Polland, W.S.: Histamine test meals. - Arch. int. Med. 51: 903-919 (1933).

128. Polland, W.S. and Bloomfield, A.L.: Normal standards of gastric function. - J. clin. Invest. 9: 651-658 (1931).

129. Popielski, L.: ß-Imidazolyläthylamin und die Organextrakte. I. ß-Imidazolyläthylamin als mächtiger Erreger der Magendrüsen. - Pflügers Arch. ges. Physiol. 178: 214-236 (1920).

130. Prout, W.: Philosophical Transactions 1824/I: 45 zit. n. Bock, O.A. (14).

131. Ragins, H.: Benditt, E.P.; Greenlee, H.B. and Dragstedt, L.R.: Studies of the parenteral and topical effects of antihistamines on gastric secretion. - Gastroenterology 35: 1-15 (1958).

132. Régnier, D.: De l'épreuve de l'histamine dans l'exploration fonctionelle de l'estomac. - Med. Diss. (Bordeaux 1927).

133. Retief, F.P.: Med. Diss. (Oxford 1959), zit. n. Baron, J.H. (6).

134. Robertson, C. and Grossman, M.I.: Inhibition of histamine induced gastric acid secretion by irrigation of antihistaminics into gastric pouches in dogs. - Arch. int. Pharmacodyn. 90: 223-232 (1952).

135. Roth, J.L.A.: Clinical evaluation of the caffeine gastric analysis in duodenal ulcer patients. - Gastroenterology 19: 199-215 (1951).

136. Roth, J.L.A. and Bockus, H.L.: Why do a gastric analysis? - Gastroenterology 18: 546-565 (1951).

137. Rothlin, E. et Gundlach, R.: Etude expérimentale de l'influence de l'histamine sur la sécrétion gastrique. Arch. int. Physiol. 17: 59-84 (1921).

138. Sacks, J.; Ivy, A.C.; Burges, J.P. and Vandolah, J.E.: Histamine as the hormone for gastric secretion. - Amer. J. Physiol. 101: 331-338 (1932).

139. Saemundsson, J.: Potassium and pepsin concentration in human gastric juice during insulin hypoglycemia. - Acta med. scand. 140: Suppl. 259, 158-162 (1951).

140. Schlamowitz, M. and Peterson, L.U.: Studies on the optimum pH for the action of pepsin on "native" and denatured bovine serum albumin and bovine homoglobin. - J. biol. Chem. 234: 3137-3145 (1959).

141. Schlamowitz, M. and Peterson, L.U.: The effect of sodium chloride on peptic digestion of bovine serum albumin. - Biochim. biophys. Acta 46: 381-383 (1961).

142. Schofield, B.: The inhibition of pepsin output in separated gastric pouches in dogs following feeding, and its correlation with motility changes. - Gastroenterology 37: 169-181 (1959).

143. Shay, H.; Komarov, S.A. and Berk, J.E.: Some fallacies in the clinical measurement of gastric acidity with special reference to the histamine test. - Gastroenterology 15: 110-117 (1950).

144. Sircus, W.; Huston, C.J.W.; Preshaw, R.M.; Bassöe, H. and Harkness, R.A.: Studies in dogs on the biphasic nature for the gastric secretory response to hypoglycaemic and other stimuli with special reference to the work of the adrenals. - Gut 4: 42-57 (1963).

145. Siurala, M. and Lehtinen, M.: Acid secretion in various conditions of the gastric mucosa. A morphologic and gastroscopic study of 265 histamine examined cases. - Ann. Med. intern. Fenn. 42: 306-313 (1953).

146. Smith, A.N.: Histamine and gastric secretion. - J. roy. Coll. Surg. Edinburgh 6: 276-292 (1961).

147. Tang, J. and Tang, K.: Purification and properties of a zymogen from human gastric mucosa. - J. biol. Chem. 238: 606-612 (1963).

148. Tang, J.; Wolf, S.; Caputto, R. and Trucco, R.E.: Isolation and crystallization of gastricsin from human gastric juice. - J. biol. Chem. 234: 1174-1178 (1959).

149. Taylor, W.H.: Gastric proteinases in health and disease. - Gastroenterology 40: 823-826 (1961).

150. Taylor, W.H.: Studies on gastric proteolysis. II. The nature of the enzyme-substrate interaction responsible for gastric proteolytic pH-activity curves with two maxima. III. The secretion of different pepsins by fundic and pyloric glands of the stomach. - Biochem. J. 71: 373-383 und 384-388 (1959).

151. Teorell, T.: Electrolyte diffusion in relation to the acidity regulation of the gastric juice. - Gastroenterology 9: 425-443 (1947).

152. Texter, E.C. jr. and Barborka, C.J.: Effect of a carbonic anhydrase inhibitor, acetazoleamide, upon gastric secretion in man. Report of its use separately and in conjugation with anticholinergic drugs. - Gastroenterology 28: 519-530 (1955).

153. Thompson, J.E. and Vane, J.R.: Gastric secretion induced by histamine and its relationship to the rate of blood flow. - J. Physiol. 121: 433-444 (1953).

154. Tomenius, J.: Suction biopsy of the gastric mucosa. - Acta med. scand. 159: 353-367 (1957).

155. Ward, S.; Gillespie, I.E.; Passaro, E.P. and Grossman, M.I.: Comparison of histalog and histamine as stimulants for maximal gastric secretion in human subjects and in dogs. - Gastroenterology 44: 620-626 (1963).

156. Weiss, A. and Sciales, W.J.: The effect of tolbutamide on human basal gastric secretion. - Ann. intern. Med. 55: 406-415 (1961).

157. Werther, J.L.; Parker, J.G. and Hollander, F.: Potassium in histamine-stimulated gastric secretion in man. - Gastroenterology 38: 368-373 (1960).

158. Wilder, J.: Das "Ausgangswert-Gesetz". - Ein unbeachtetes biologisches Gesetz; seine Bedeutung für Forschung und Praxis. - Klin. Wschr. ii: 1889-1893 (1931).

159. Williams, A.W.; Edwards, F.; Lewis, T.H. and Coghill, N.F.: Investigation of non-ulcer dyspepsia by gastric biopsy. - Brit. med. J. 1957/I: 372-377

160. Winkelstein, A.: One hundred and sixty-nine studies in gastric secretion during the night. - Amer. J. digest Dis. 1: 778-782 (1935).

161. Wolf, S. and Wolff, H.G.: Human gastric function. (Oxford Univ. Press, New York 1943).

162. Wood, D.R.: Inhibition of experimental gastric secretion by histamine antagonists. - J. Physiol. 111: 38 (1950).

163. Wood, I.J. and Taft, L.I.: Diffuse lesions of the stomach. - (Edw. Arnold, London 1958).

164. Woodward, E.R.: The role of the gastric antrum in the regulation of gastric secretion. - Gastroenterology 38: 7-14 (1960).

Anhang

In den folgenden Tabellen sind die Einzelbefunde aller Sekretionsanalysen zusammengestellt worden. Für den Histamintest werden an erster Stelle die 2 Std.-Werte genannt, ihnen sind die 1 Std.-Werte jeweils in Klammern hinzugefügt.

A. VERSTÄRKTE STIMULIERUNG IM HISTAMINTEST

(0,1 mg Histaminbase/10 kg Körpergewicht)

Lfd. Nr.	DIAGNOSE ALTER	BASALSEKRETION			HISTAMINTEST			KOFFEINTRUNK	
			Gesamtausscheidung			Gesamtausscheidung			
		Volumen (ml)	fr. HCl (mval)	Pepsin. Katheps. (HbE)	Volumen (ml)	fr. HCl (mval)	Pepsin Katheps. (HbE)	Höchstwert fr. HCl (mval/l)	Mittl. End-Konzentr. (mval/l)
1	20 J. Virusinfektion	45	1,47	0,123 0,140	168 (80)	12,09 (8,46)	0,676 0,549 (0,379 0,257)	–	–
2	21 J. Reizkolon	45	0,27	0,205 0,188	185 (149)	11,73 (10,22)	0,639 0,414 (0,454 0,302)	20	6,7
3	22 J. Suizidversuch	54	0,22	0,332 0,289	162 (100)	13,07 (9,78)	1,267 1,075 (0,759 0,658)	68	32,0
4	23 J. Pneumonie	27	0,35	–	186 (155)	16,22 (15,41)	–	46	12,7
5	24 J. Suizidversuch	116	3,55	–	288 (188)	25,57 (19,40)	–	–	–
6	25 J. Spondylose	44	1,15	–	262 (189)	25,73 (19,44)	–	72	28,0
7	25 J. Suizidversuch	62	0,62	0,161 0,081	148 (91)	6,18 (5,31)	0,181 0,095 (0,129 0,070)	–	–
8	25 J. Suizidversuch	99	1,92	0,179 0,122	273 (210)	22,10 (19,03)	1,680 1,064 (1,189 0,777)	38	- 2,0
9	26 J. Suizidversuch	90	3,27	0,274 0,167	206 (136)	20,40 (14,97)	0,470 0,342 (0,309 0,224)	62	38,0
10	26 J. Cystopyelitis	87	4,15	–	256 (161)	21,65 (15,36)	–	84	54,7
11	27 J. Vegetative Labilität	119	4,52	–	249 (173)	19,40 (14,87)	–	60	34,0
12	27 J. Suizid	56	0,84	0,192 0,124	168 (129)	10,96 (8,70)	0,544 0,399 (0,387 0,297)	40	34,7
13	29 J. Hypotension	82	1,96	–	175 (108)	11,47 (8,64)	–	78	54,7
14	29 J Virusinfektion	120	2,90	0,421 0,217	234 (172)	15,62 (12,67)	0,857 0,422 (0,525 0,256)	54	42,7
15	32 J Suizidversuch	57	2,48	0,133 0,072	131 (94)	7,82 (6,77)	0,234 0,100 (0,182 0,073)	52	18,0
16	33 J. Vegetative Labilität	36	1,07	–	291 (190)	28,44 (19,64)	–	46	21,3
17	34 J. Suizidversuch	58	1,65	0,264 0,115	249 (213)	22,40 (20,10)	0,929 0,436 (0,765 0,358)	68	54,0
18	34 J. Cystitis	82	0,46	0,178 0,120	154 (102)	8,64 (6,19)	0,675 0,456 (0,420 0,292)	50	47,3
19	34 J. Vegetative Labilität	69	1,47	0,201 0,144	224 (158)	19,45 (16,59)	1,166 0,879 (0,918 0,660)	–	–
20	35 J. Hypogonadismus	59	2,42	0,279 0,199	226 (114)	23,38 (12,83)	0,819 0,469 (0,483 0,281)	86	57,3
21	36 J. Suizidversuch	65	0,67	0,138 0,112	197 (132)	12,74 (10,92)	0,928 0,584 (0,656 0,379)	12	- 4,0

22	36 J. Polyneuritis	82	0,28	0,551 0,303	282 (224)	21,95 (19,52)	1,329 0,756 (0,829 0,582)	60	14,0
23	37 J. Hypertension	64	1,79	0,388 0,181	218 (100)	16,64 (8,86)	0,821 0,414 (0,429 0,237)	40	18,7
24	37 J. Vegetative Labilität	44	0,96	0,146 0,105	154 (108)	9,61 (8,40)	0,808 0,627 (0,648 0,499)	52	36,7
25	38 J. Epididymitis	66	0,68	0,187 0,072	132 (95)	9,46 (7,87)	0,851 0,355 (0,619 0,259)	50	25,3
26	39 J Virusinfektion	103	3,92	0,331 0,245	188 (133)	16,84 (13,95)	0,881 0,543 (0,598 0,352)	-	-
27	41 J. Cholelithiasis	50	0,51	0,370 0,191	280 (234)	22,62 (21,83)	1,472 0,973 (1,123 0,778)	48	27,3
28	44 J. Gallenkolik	47	0,99	0,231 0,114	222 (132)	15,20 (10,83)	1,547 0,890 (0,819 0,504)	68	48,7
29	44 J. Polyneuritis	56	0,43	-	161 (92)	8,80 (6,52)	-	50	37,3
30	46 J. Nephrolithiasis	84	1,26	-	178 (107)	15,69 (10,92)	-	40	25,3
31	47 J. Vegetative Labilität	85	2,26	0,444 0,188	234 (158)	18,29 (15,74)	1,370 0,753 (0,939 0,531)	54	48,0
32	47 J. Spastische Obstipation	35	0,43	0,225 0,128	277 (170)	19,42 (13,30)	1,702 1,264 (1,130 0,739)	-	-
33	48 J. Lues latens	49	1,09	0,154 0,125	147 (91)	6,79 (5,99)	-	36	6,0
34	48 J. Adhäsions-Beschwerden	34	0,94	0,155 0,081	169 (132)	11,21 (9,57)	0,574 0,399 (0,403 0,287)	-	-
35	49 J. Virusinfektion	70	0,74	0,374 0,284	186 (153)	14,16 (13,06)	0,642 0,611 (0,453 0,453)	50	8,7
36	49 J. Suizidversuch	69	0,96	0,302 0,261	201 (131)	14,28 (11,78)	0,859 0,691 (0,548 0,470)	56	33,3
37	50 J. Bleivergiftung	35	0,94	0,157 0,136	146 (110)	7,31 (6,12)	0,861 0,639 (0,588 0,460)	50	17,3
38	52 J. Meteorismus	52	- 0,33	0,147 0,131	175 (131)	9,73 (8,58)	1,160 0,850 (0,804 0,629)	38	25,3
39	53 J. Choledocholithiasis	44	0,60	0,148 0,111	120 (94)	5,44 (5,10)	0,499 0,311 (0,393 0,237)	44	26,7
40	56 J. Vegetative Labilität	41	0,64	0,255 0,128	213 (162)	19,90 (16,87)	1,380 0,765 (1,077 0,602)	84	44,7
41	58 J. Analfissuren	86	1,74	0,516 0,238	172 (112)	13,17 (8,42)	1,167 0,768 (0,737 0,498)	-	-
42	58 J. Cholelithiasis	40	0,26	-	204 (163)	12,41 (11,71)	-	24	19,3

43	58 J. Virusinfektion	19	- 0,12	0,062 0,058	107 (59)	5,55 (3,89)	0,521 0,392 (0,293 0,212)	60	37,3
44	58 J. Hämorrh. -prolaps	44	1,25	0,356 0,264	248 (123)	16,48 (9,38)	1,552 0,923 (0,910 0,522)	62	46,0
45	59 J. Kolitis	84	1,61	0,283 0,138	298 (229)	23,54 (21,98)	1,044 0,489 (0,785 0,391)	2	- 6,7
46	60 J. Vegetative Labilität	63	2,74	-	166 (128)	13,11 (11,47)	-	68	20,7
47	60 J. Osteomyelosklerose	50	0,46	0,329 0,157	123 (72)	5,47 (4,04)	0,690 0,282 (0,366 0,153)	54	30,7
48	62 J. Hypertension	20	0,30	-	116 (74)	7,92 (6,51)	-	60	22,0
49	68 J. Koronarsklerose	37	0,19	0,093 0,064	138 (83)	7,15 (7,09)	0,467 0,301 (0,266 0,165)	66	30,7
50	75 J. Kompensierte Herzinsuffizienz	59	0,47	0,300 0,180	123 (82)	7,74 (5,97)	0,423 0,193 (0,224 0,099)	34	11,3

B. STIMULIERUNG IM HISTAMINTEST MIT EINER STANDARDDOSIS

(0,30 mg Histaminbase)

Lfd. Nr.	DIAGNOSE ALTER	BASALSEKRETION Gesamtausscheidung			HISTAMINTEST Gesamtausscheidung			KOFFEINPROBETRUNK	
		Volumen (ml)	fr. HCl (mval)	Pepsin Katheps. (HbE)	Volumen (ml)	fr. HCl (mval)	Pepsin Katheps. (HbE)	Höchstwert fr. HCl (mval/l)	Mittl. End-Konzentr. (mval/l)
1	16 J. Trichloräthylen-vergiftung	78	1,97	0,360 0,335	218 (142)	13,78 (9,98)	(0,778 0,568)	58	40,7
2	17 J. Posthepat. Hyperbilirubinämie	103	4,49	-	262 (190)	22,45 (17,30)	-	60	40,7
3	19 J. Virusinfektion	28	0,74	-	146 (113)	6,96 (6,27)	-	48	22,7
4	20 J. Adhäsionsbeschwerden	56	0,52	0,168 0,119	146 (64)	6,81 (3,20)	0,563 0,479 (0,296 0,198)	66	46,0
5	20 J. Vegetative Labilität	88	3,82	0,471 0,341	286 (202)	26,71 (22,56)	(0,737 0,760)	72	43,3
6	21 J. Posthepat. Hyperbilirubinämie	67	0,90	-	211 (173)	16,61 (15,41)	-	40	34,0
7	22 J. Suizidversuch	45	1,96	0,360 0,380	215 (163)	14,91 (12,48)	(0,302 0,420)	62	38,0
8	22 J. Virusinfektion	81	1,58	-	165 (105)	14,77 (10,11)	-	48	41,3
9	22 J. Vegetative Labilität	115	2,61	0,693 0,566	264 (152)	16,85 (13,03)	(1,102 0,868)	62	45,3
10	23 J. Suizidversuch	80	1,60	0,215 0,155	166 (111)	9,16 (7,37)	(0,162 0,136)	52	21,3
11	23 J. Pneumonie	47	0,67	0,148 0,100	144 (81)	7,78 (6,81)	(0,154 0,096)	-	-
12	26 J. Cholangitis	52	2,04	0,282 0,190	164 (106)	11,04 (8,83)	(0,437 0,289)	64	43,3
13	30 J. Epilepsie	66	1,82	0,183 0,175	160 (115)	6,32 (6,44)	(0,446 0,453)	60	6,0
14	32 J. Vegetative Labilität	38	0,39	0,236 0,187	137 (84)	9,64 (7,31)	(0,374 0,279)	62	40,0
15	33 J. Virusinfektion	45	1,40	-	203 (102)	16,67 (9,25)	-	-	-
16	34 J. Paroxysmale Tachykardie	60	2,43	0,298 0,169	273 (179)	23,80 (16,15)	0,714 0,456 (0,562 0,311)	84	51,3
17	36 J. Ureterstein	56	1,01	0,161 0,171	171 (127)	11,84 (10,53)	(0,168 0,235)	30	19,3
18	37 J. Tetrachlorkohlenstoff-vergiftung	32	0,49	0,330 0,217	165 (105)	11,83 (9,02)	(0,592 0,435)	60	36,0
19	38 J. Adhäsionsbeschwerden	91	2,01	0,345 0,524	189 (144)	14,97 (12,07)	(0,348 0,522)	54	39,3
20	39 J. Lipoidose	85	2,29	-	219 (131)	17,10 (11,79)	-	54	34,0
21	40 J. Lues latens	53	0,30	0,134 0,089	140 (93)	7,42 (5,86)	(0,197 0,093)	54	26,7
22	41 J. Latente Tetanie	53	1,10	0,157 0,131	157 (106)	11,69 (9,96)	(0,352 0,271)	48	26,0
23	41 J. Adhäsionsbeschwerden	67	0,79	-	180 (111)	9,41 (7,16)	-	50	39,3
24	42 J. Chron. Obstipation	78	2,27	0,508 0,331	277 (186)	23,52 (17,82)	(1,019) 0,543)	68	46,0

25	44 J. Cholelithiasis	58	1,50	0,434 0,202	235 (154)	15,25 (11,89)	(0,915 0,442)	70	48,0
26	44 J. Polyneuritis	42	1,13	-	134 (99)	7,51 (6,95)	-	38	29,3
27	45 J. Lungen-Tbk.	63	2,52	0,357 0,277	150 (96)	10,07 (7,54)	(0,670 0,471)	70	42,7
28	48 J. Virusinfektion	39	1,53	0,185 0,167	114 (76)	6,12 (4,67)	0,622 0,478 (0,431 0,342)	40	- 2,7
29	49 J. Hiatushernie	115	3,42	0,558 0,325	251 (185)	18,95 (16,59)	1,126 0,792 (0,832 0,548)	36	- 14,7
30	51 J. Ischialgie	91	4,33	0,386 0,441	256 (186)	24,51 (18,17)	(0,982 0,500)	90	58,0
31	51 J. Polyneuritis	69	0,36	-	194 (142)	12,92 (11,40)	-	80	37,3
32	51 J. Radikuläres Reizsyndrom	63	0,28	0,233 0,161	206 (140)	10,93 (9,49)	0,884 0,533 (0,647 0,402)	48	24,0
33	51 J. Vegetative Labilität	85	2,69	0,199 0,093	166 (100)	9,30 (6,23)	0,461 0,230 (0,217 0,096)	78	47,3
34	52 J. Gallenblasenkarzinom	44	- 0,29	0,062 0,070	102 (64)	4,58 (4,65)	(0,070 0,058)	30	13,3
35	52 J. Hypernephrom	19	- 0,18	-	97 (57)	3,65 (2,54)	-	52	18,0
36	53 J. Cholelithiasis	44	0,49	-	122 (66)	2,96 (2,37)	-	34	21,3
37	53 J. Nephrolithiasis	110	3,28	-	278 (205)	19,48 (17,03)	-	58	28,0
38	54 J. Hypertension	72	2,57	0,533 0,320	171 (126)	14,45 (11,87)	(1,028 0,641)	72	32,7
39	54 J. Hypophysenadenom	60	- 0,25	0,178 0,138	140 (95)	5,53 (4,38)	0,453 0,298 (0,294 0,167)	48	22,0
40	56 J. Kompens. Herzinsuffizienz	48	1,67	-	166 (121)	13,80 (10,21)	-	50	31,3
41	56 J. Erythematodes	41	- 0,30	-	112 (83)	5,29 (4,75)	-	28	6,7
42	57 J. Virusinfektion	36	0,14	0,234 0,207	171 (125)	10,03 (8,99)	(0,585 0,522)	50	37,3
43	58 J. Altersdiabetes	63	2,29	0,571 0,266	212 (147)	14,14 (11,40)	(1,076 0,516)	44	13,3
44	61 J. Nephrosklerose	65	1,37	0,423 0,272	224 (173)	14,49 (12,65)	(0,938 0,621)	-	-
45	61 J. Hypertension	45	- 0,40	0,098 0,077	212 (166)	12,01 (10,51)	(0,453 0,352)	38	19,3
46	62 J. Koronarsklerose	40	- 0,52	0,058 0,038	99 (60)	1,77 (1,46)	(0,221 0,112)	10	- 6,0
47	63 J. Chronische Otitis	39	0,52	-	109 (84)	4,43 (4,36)	-	-	-
48	64 J. Alkoholdelir	43	0,78	0,122 0,117	155 (98)	9,49 (7,01)	0,783 0,529 (0,420 0,294)	40	13,3
49	65 J. Kolitis	46	0,52	0,176 0,092	170 (103)	11,23 (7,36)	(0,284 0,085)	44	32,0
50	77 J. Koronarsklerose	24	0,20	0,149 0,105	80 (59)	4,00 (3,88)	(0,177 0,112)	46	23,3

Lebenslauf

Am 1. Juli 1934 wurde ich als Sohn des Facharztes für Hals- Nasen-Ohren-Krankheiten Dr. med. Paul Baethke und seiner Ehefrau Anne-Marie geb. Hübener in Göttingen geboren. Ich besuchte dort das Staatliche Max-Planck-Gymnasium und machte im März 1954 das Abitur.

Das in Göttingen begonnene vorklinische Studium wurde nach dem Tode meines Vaters vorübergehend durch Werkarbeit im Ruhrgebiet unterbrochen. Im April 1957 bestand ich in Freiburg die ärztliche Vorprüfung. Während der klinischen Semester studierte ich in Freiburg, Paris und Gießen, wo ich im August 1961 das Staatsexamen ablegte.

Als Medizinalassistent war ich an den Universitätskliniken in Gießen und Berlin beschäftigt und begann an der I. Medizinischen Klinik des Westend-Krankenhauses meine Doktorarbeit.

Am 10. Juli 1963 erhielt ich die Bestallung zum Arzt und arbeite seither als Volontärassistent am Pharmakologischen Institut in Göttingen.